2159
04

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

06

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1984

CONTENTS

Page

I. Popă — *Cannabis : Past, Present and Future* 1

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, Eugenia Ştefănescu, V. Dorneanu, Iulia Vasiliu — *Investigations on Percutaneous Penetration of Chloramphenicol-Polyvinylpyrolidon Solid Dispersion* 13

Eliza Gafiţanu, Iuliana Popovici, Eugenia Ştefănescu, V. Dorneanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, P. Gherasim — *Investigations on the availability of chloramphenicol in ophthalmic solution of a polyvynil pyrrolidon* . . 21

S E. Leucuţa, R. D. Pop, A. Grasu, C Georgescu, F. Gîtlan — *In vitro Availability of Oxazepam and Chlordiazepoxide from Tablets* . . . 27

S. E. Leucuţa, C. Polinicencu, R. D. Pop — *The Influence of Some Technological Factors on the Stability of Acetylsalicylic Acid in Buffered Tablets* 35

L. Albert, Floarea Ispas, Ilona Antal — *Synthesis and Spectral Study of Some New Derivatives of the As-Thriazine Class, Condensed, with a Cylindrical Nucleus* 43

Al. Missir, V. Zota, Jeana Soare, Ileana Shiriţă — *Investigations on the Alcoxybenzoic Acid Series. 2, 6-dimetoxybenzoid Acid Thioureids. Note IX* 53

B. Olah, D. Borcaş, A. Radu — *The Diuretic Action of Some Fumaria rostellata Knaf. extracts* 57

Ligia Singurel, Elena Surdeanu — *The Absorbtion Spectra in UV Light of Tetracyclin Paraminosalicylate (TC—PAS). The Influence of the Solving Medium and pH on Preservation of the Product* 61

Reviews

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXXII IANUARIE | MARTIE 1984

MÜSZAKI INFORMÁCIÓS KÖZPONT ÉS KÖNYVTÁR BUDAPEST

Cannabis: trecut, prezent și viitor

I. Popa

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de Farmacie, București

Cannabis sativa este considerată ca planta cea mai cunoscută, cu mare răspîndire (1). Ea este clasificată în familia *Moraceae*, iar după alți autori în familia *Cannabinaceae*. Planta se dezvoltă foarte bine în regiunile calde și uscate, ca și în cele temperate ale celor două emisfere, prosperînd în terenuri bogate în azot.

Planta este originară din China, de unde cultura ei s-a răspîndit în sudul Asiei, în Orientul Apropiat, apoi în Africa de nord și Spania în urma cuceririlor arabe.

Cannabisul a fost cultivat din timpuri vechi pentru fibră, semințe oleaginoase și ca halucinogen în ritualuri religioase. Ca și alte plante halucinogene, Cannabisul este legat de magie și vrăjitorie, în tratamentul unor boli și în concepția morții ca și în ritualuri.

În sec. al IX-lea î.e.n., asirienii foloseau planta ca tămîie (2). Împăratul chinez Shen Wung cu 2 737 de ani î.e.n. recomanda planta ca medicație generală și reconfortantă (3). Proprietățile intoxicante sînt menționate în opera sanscrită Zend-Avesta la anul 600 î.e.n. (1). În vechea Athavaveda indiană, drogul este calificat ca „liberator de păcat" și drept „călăuză cerească" (1). După Herodot, sciții de la Marea Caspică ardeau semințele de cînepă pentru a produce fumul halucinogen (4). În orașul Theba (Egipt), din plantă se prepara o băutură care se consuma. După Galien, cînepa intra în prepararea unor prăjituri stupefiante.

Orientul Apropiat și Mijlociu cunoștea proprietățile Cannabisului și utilizarea lui (ca haşiş) este menționată în mai multe locuri, în povestirile din „O mie și una de nopți".

Povestirile lui Marco Polo (1310) se referă la mîncătorii de haşiş (5) ; ucigașii politici erau numiți haşişini și de la acest cuvînt derivă cel de asasin. Unii susțin că asasin derivă de la alsikkin care înseamnă pumnal (5).

În literatura românească prima relatare despre fumatul inflorescenței de cinepă se datorește lui Vasile Alecsandri, cu ocazia unei călătorii în Maroc. Autorul notei de călătorie, publicată în „Convorbiri literare" din 1874, a experimentat kiful, așa cum rezultă din text. În secolul trecut se menționa în literatura medicală folosirea semințelor de cinepă contra vărsăturilor (regiunea Rm. Sărat). În Revista Farmaciei din 1903 (nr. 3, p. 105) se menționează și alte utilizări : „semințele fierte sînt foarte întrebuințate în blenoragie (în frîntură) mai totdeauna venită din vis, cum zic toți la țară, fiindu-le rușine să spună că au poposit la poalele muntelui Venus".

În ceea ce privește planta, există o singură specie polimorfă care prezintă chemotipuri.

Drogul provenit de la această plantă, numit hașiș, este constituit din somitățile uscate cu flori sau fructe și care nu au rezina extrasă ; aceasta are un miros puternic, caracteristic și gust slab. Termenul curent de „marihuana" se referă la orice parte a plantei, uscată și tocată (afară de rădăcină).

Hașișul se colectează în mai multe moduri, pentru a obține o rezină pură și bogată în principii active : raderea de pe frunze (forma cea mai fină), prin treierat cînd rezina se desprinde din planta uscată, sau prin tăierea părților superioare și presarea lor cu o cîrpă uscată de care se lipește rezina.

Din Cannabis se obțin diverse preparate cu caracter halucinogen. În India, se deosebesc 3 preparate :

— *Bhang*, planta înainte de maturitate ; este folosită ca băutură sau amestecată cu dulciuri, iar efectul produs este slab.

— *Gangah*, inflorescențe femele uscate și amestecate cu tutun și care se fumează.

— *Charas* reprezintă rezina brută și în general este fumată.

În India, Cannabisul este stupefiantul săracilor (1). În medicina populară este folosit ca euforizant și afrodisiac.

În Maroc, fumatul inflorescenței se numea „kif", iar în Africa australă „dagga". În Africa are un rol important în viața religioasă și practici magice (1). Dintre alte preparate amintim *majoon*, un șerbet din Cannabis care conține opiu și *Datura*, iar *esrar* un preparat sub formă de sirop adiționat de substanțe aromatice și afrodisiace, iar în China se folosea *Ta Ma* (8, 5).

În unele regiuni ale Moldovei, din semințe mature de cînepă, fierte în lapte, se prepară un gen de prăjitură numită jolfă și care se consumă în unele ocazii.

Singura farmacopee, cea a Institutului Hamdard din Pakistan, mai păstrează unele forme farmaceutice (tinctură, extract fluid), fiind folosite ca stimulante nervoase, antispasmodice, sedative și hipnotice.

Proprietățile hașișului erau cunoscute cu multe secole înaintea stabilirii compoziției chimice a drogului.

Modificările psihice provocate de hașiș sînt deosebit de interesante și au format în secolul trecut obiectul unor opere literare (9). O descriere a lui Baudelaire *(Les paradis artificiels)* redă științific și pe faze fenomenele declanșate de fumatul hașișului (10).

Lewin, autorul celebrei cărți *„Phantastica"*, considera această toxicomanie ca o plăcere pasionată care împinge omul departe de monotonia vieții cotidiene.

Se poate considera secolul al XX-lea ca o perioadă de abuz de substanțe halucinogene, mai ales în unele cercuri de amatori de senzații (1). Consumatorii de marihuana evită folosirea băuturilor alcoolice (11).

Hașișul este un halucinogen moderat, efectele lui limitîndu-se la sistemul nervos central ; el poate deprima respirația. În cursul fumatului, circa 30% din canabinoizii prezenți în țigareta de marihuana rezistă procesului de ardere ; din acești 30% circa 80% sînt absorbiți, pentru ca din această cantitate numai 5% să treacă bariera sînge/creier, restul rămînînd în organism (12).

În cursul fumatului, mulți dintre componenți sînt distruși și apar alte substanțe ; totul depinde de temperatura de ardere, pH-ul materialului, mărimea particulelor, porozitatea hîrtiei țigaretei, compactarea materialului și compoziția chimică (12).

În acțiunea hașișului se pot distinge 4 faze : de excitație, necoordonare, perioada de halucinații-extaz și faza de somn. La fumat, asaltul acțiunii este foarte rapid și durata efectului relativ scurtă (2—4 ore). La prima experiență, subiectul are senzația de arsură și iritație a tractului respirator, însoțite de tuse și conjunctivele sînt iritate. Apar vagi dureri ale mușchilor picioarelor (13). La un interval de 10—20 minute apare o stare confuzională calmă, cu o evoluție pînă la beția tipică (comparabilă cocainei) care este însoțită de un rîs nestăpînit și convulsiv. Midriază ; ochii devin sensibili la lumină. Pot să apară grețuri și vărsături ; uneori poliurie sau ocazional însoțite de diaree (14). Fazele de extaz, apoi somnul pot conduce la comă.

La hașiș, mediatorul neurofiziologic este serotonina care este crescută în creier, iar concentrația de noradrenalină puțin diminuată.

După ingerarea rezinei, asaltul efectelor are loc în 1/2—1 oră, avînd o durată de 3—5 ore, alteori 5—12 ore (3). Drogul brut este în general masticat.

Fumul are o acțiune de 2—3 ori mai intensă decît a produsului ingerat, de unde concluzia că preparatul fumat este mai toxic.

Indiferent de forma utilizată, Cannabisul produce modificări somatice și psihice la om.

Drogul creează o stare psihică plăcută. El produce dependență psihică, în care se remarcă un grad înalt de toleranță datorită acțiunii euforizante (15).

Efectul cel mai comun este crearea unei stări de vis, cu modificarea cunoștinței, în care ideile, deși întrerupte, necontrolabile, curg liber (16). Are loc o distorsiune a timpului și spațiului. De asemenea este tulburată funcția intelectuală, manifestată prin confuzie asociată cu o dificultate în concentrare, gîndire și judecată (13). După o perioadă de anxietate urmează o exacerbare a percepției senzoriale, vizuale și auditive. Halucinațiile și senzația de bine sînt mai intense la lumină și sunete (13).

Hașișul este un amplificator al sensibilității individuale privind halucinațiile vizuale și auditive. Uneori fumătorul are halucinații plăcute cu coloratură sexuală, alteori se exteriorizează instinctele perverse. Cannabisul nu este folosit pentru stimulare sexuală, deoarece produce o scădere a libidoului.

După ingerarea de haşiş, starea de beţie euforică este însoţită de senzaţie de zbor şi plutire, viziuni fantastice colorate strălucitor (ca la peyotl şi mescalină) şi în general cunoştinţa este păstrată. Băuturile acide fac ca beţia să cedeze (2). Povestirile din „O mie şi una de nopţi" menţionează oţetul pentru trezirea din starea de beţie.

Pentru Cannabis s-au descris cazuri de reacţii de panică, confuzie şi depersonalizare.

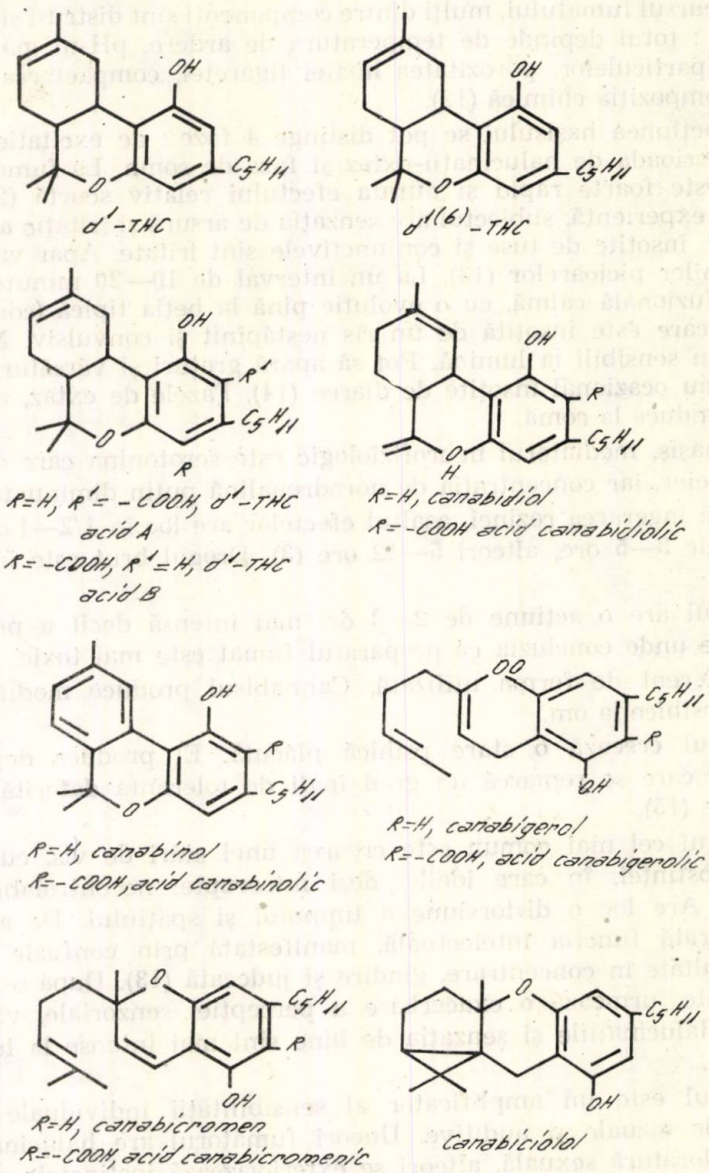


Fig. 1

La consumul de marihuana, reacţiile organismului pot lua forma unei intoxicaţii acute, cu confuzie şi pierderea memoriei. Anxietatea poate fi extremă şi starea de depresiune produsă a condus uneori la sinucidere. La unii indivizi se manifestă simptome paranoide şi chiar psihoze de alură schizofrenică (17).

S-a descris şi fenomenul de „efect ecou", în sensul că halucinaţiile apar pe neaşteptate la un timp de la ultimul consum.

Kiful, respectiv fumatul florii de cînepă, produce după Baudelaire o beatitudine calmă, stare onirică şi, după un somn profund, trezirea este adesea agreabilă (4).

Efectele produse de Cannabis sînt atît subiective cît şi obiective.

Cannabismul cronic provoacă psihoze constituite din procese demenţiale sau confuzo-demenţiale.

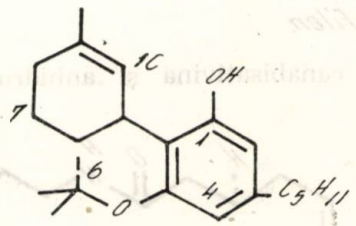
Compoziţia chimică a cînepei este destul de complexă. Compoziţia chimică a inflorescenţei variază după originea geografică (4) şi a influenţei ecologice (7). Canabinolul a fost obţinut în 1899 din uleiul roşu extras din rezină. În 1940, Adams şi colab. (18) au arătat că acesta este un derivat de pironă stabilind şi formula chimică a canabidiolului (19). Cercetările ulterioare au descoperit şi alţi canabinoizi, dintre care tetrahidrocanabinolul (THC) s-a dovedit halucinogen. Investigaţiile recente au evidenţiat 421 de constituenţi în drog (12) aparţinînd la 18 clase chimice, dintre care predomină 61 de canabinoizi.

În figura 1 sînt cuprinşi principalii canabinoizi.

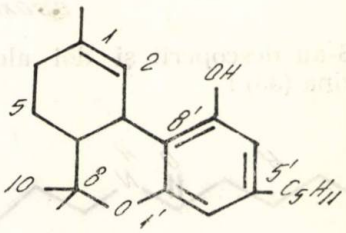
Planta proaspătă nu conţine THC, ci acizi canabidiolici A şi B, care sînt precursori ai halucinogenelor THC (20). THC se obţine în timpul uscării, ca şi în cursul extracţiei. Prin fumat are loc decarboxilarea acidului canabidiolic la canabidiol şi prin ciclizare se formează THC, ca în final prin dehidrogenare să se ajungă la canabinol, produs inactiv.

d^1-THC a fost izolat de Wollner şi colab. (21), iar sinteza lui a fost realizată în 1964 de Mechoulam şi Gaoini (22). d^1-THC este o substanţă uleioasă ; canabidiolul şi canabinolul sînt substanţe cristaline.

Pentru structura canabinoizilor s-au dat două nomenclaturi : de tip piran şi de tip monoterpenic.



Tip piran
(benzopiran)

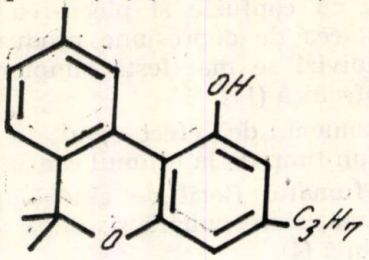


Tip monoterpenic

După nomenclatură, d^9THC corespunde la d^1THC.

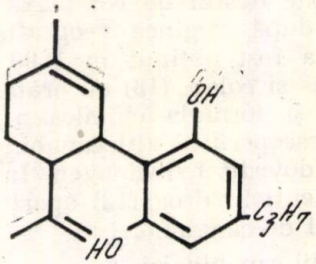
Au mai fost izolaţi sub formă pură : canabicromenul, canabigerolul, acidul THC, acizii canabidiolici, acizii canabigerolici şi canabielsoic şi canabiciclolul.

După cum s-a remarcat (23), în haşişul din Nepal apar compuşi cu catena propil în loc de pentil (24) (canabivarina).

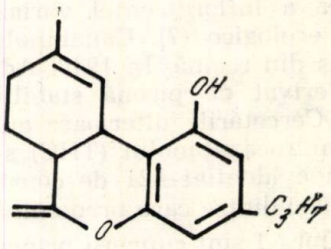


Canabivarina

În cînepa indiană, prin gaz-cromatografie şi spectrometrie de masă s-au identificat : canabidivarina şi tetrahidrocanabivarina (25).

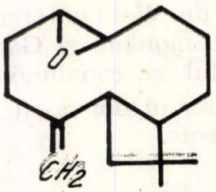


Canabidivarina



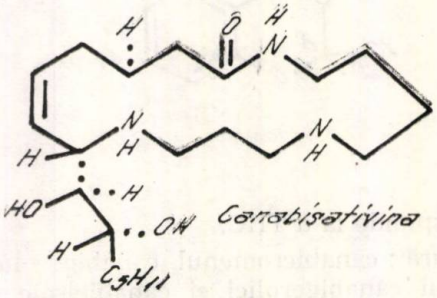
Tetrahidrocanabivarina

Ciinii dresaţi pot depista prezenţa haşişului după mirosul epoxi-cariofilenului prezent în drog (33). Trebuie amintit că acest compus se găseşte şi în unele plante, în afară de Cannabis.

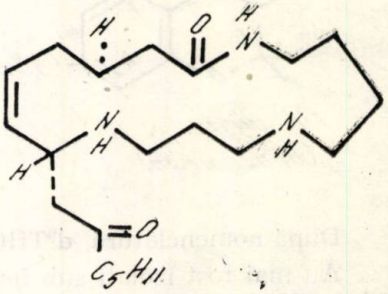


epoxi-cariofilen

S-au descoperit şi doi alcaloizi : canabisativina şi anhidrocanabisativina (33) :

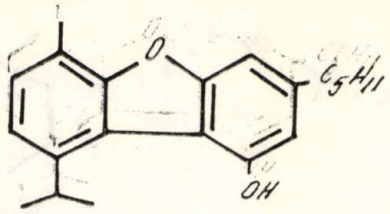


Canabisativina



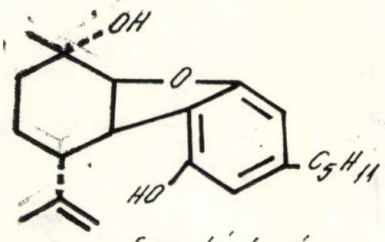
Anhidro-canabisativina

Din fumul amestecului de haşiş-tutun s-a putut izola 1-hidroxi-9-izopropil-6-metil-3-pentil-dibenzofuran, a cărui origine ar putea fi canabidiolul (12) :



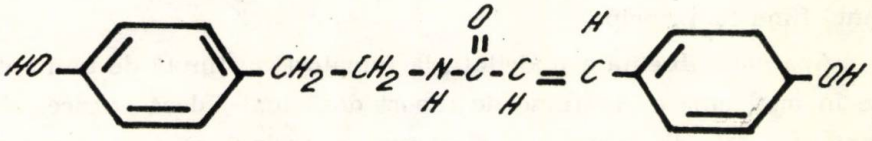
1-hidroxi-9-izopropil-6-metil-3-pentil-dibenzofuran

Prin piroliza canabidiolului se formează canabielsoina :



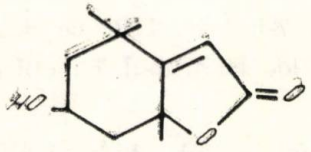
Canabielsoina

Din rădăcina de *Cannabis sativa* s-a izolat N-(p-hidroxi-b-feniletil)-p-hidroxi-trans-amida cinamică (33) :



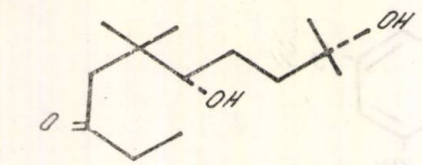
Prin antrenare cu vapori de apă s-au obţinut fracţiuni terpenice şi care nu au acţiune farmacologică.

Din fracţiunea alcalină s-au izolat substanţe bazice (probabil indolice) care reacţionează cu reactivul Ehrlich, iar din fracţiunea neutră loliodina :

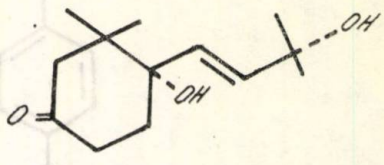


Loliodina

Din tulpini și frunze s-au izolat vomifoliol și dihidrovomifoliol (din fracțiunea bazică) și care reacționează cu r. Ehrlich.

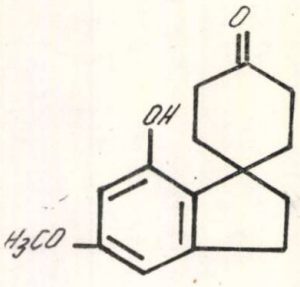


Dihidro-vomifoliol

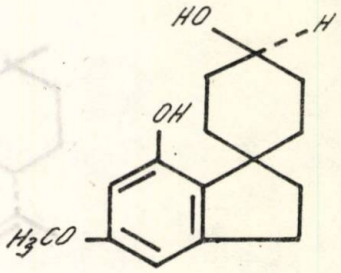


Vomifoliol

S-au mai identificat : canabispiranul și canabispiranolul (34) :



Canabispiran



Canabispiranol

Produșii halucinogeni sînt reprezentați de $d^{1(2)}$-THC și $d^{1(6)}$-THC, primul fiind cel principal.

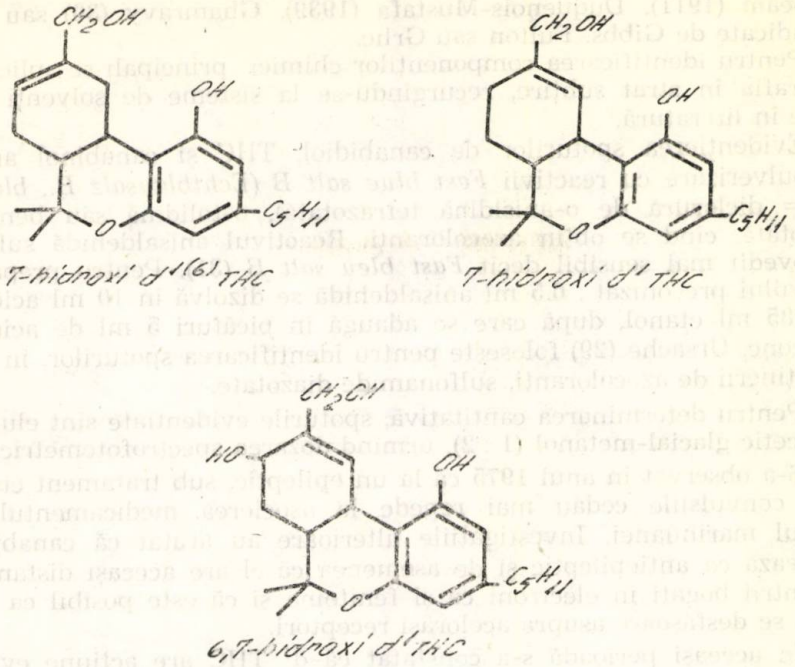
Aparenta absență a toxicității la fumători, susținută de unii autori, este în mod unic o chestiune de raport doză toxică/doză eficace. Marihuana are 1/6 din potența psihoactivă a rezinei și 1/50 din cea a LSD-25 (13). Copiii și femeile sînt foarte sensibili la acțiunea hașișului.

THC-ul format prin fumat este mai activ decît în cazul ingerării rezinei (26).

Drogul produce o reducere a acizilor nucleici în celule.

În ceea ce privește metabolismul THC-ului, Morkholdt și colab. (27) menționează prezența a 7-hidroxi-THC ca dealtfel și Mechoulam (23). Prin oxidarea care are loc la grupul 7-metil se formează 7-hidroxi-d^6 THC și 7-hidroxi-d^1 THC.

S-a constatat că metabolitul 7-hidroxi-$d^{1(2)}$ THC este activ la om. În organism se mai găsește 6, 7-dihidroxi $d^{1(2)}$ THC.



Pentru extracția canabinoizilor principali din plantă, randamente mai mari se obțin cu etanolul absolut sau cloroform (29).

Ursache (29) a studiat pentru prima oară compoziția cînepei în țara noastră și aplicind gaz-cromatografia soluției extractive de la 100 g material vegetal (cînepa de Arad) găsește următoarele cantități de THC, exprimate în mg :

— bractee 0,989
— floare femelă 0,793
— frunze superioare 0,444
— frunze inferioare 0,048
— ramuri 0,035
— semințe 0,014

Cantitatea de canabidiol găsită este în cele mai multe cazuri superioară celei de THC.

Luînd în considerare raportul indicat de Coy Waler pentru stabilirea fenotipului și anume :

$$\text{Fenotip} = \frac{\text{THC mg\%}}{\text{Canabidiol mg\%}}$$

La raportul subunitar, planta se încadrează în fenotipul pentru fibră, iar supraunitar în fenotipul pentru drog. Cercetările făcute de Ursache (29) arată că raportul pentru sorturile de cînepă românească din unele regiuni ale țării este mai mare decît unitatea.

Pentru a ști dacă un material vegetal fragmentat este sau nu marihuana, după extracție, asupra reziduului se execută reacțiile cla-

sice Beam (1911), Duquenois-Mustafa (1939), Ghamravy (30) sau reacţiile indicate de Gibbs, Fulton sau Grlic.

Pentru identificarea componenţilor chimici principali se aplică cromatografia în strat subţire, recurgîndu-se la sisteme de solvenţi menţionate în literatură.

Evidenţierea spoturilor de canabidiol, THC şi canabinol are loc prin pulverizare cu reactivii *Fast blue salt B (Echtblausalz B., bleu solide* = diclorură de o-anisidină tetrazotată), o-tolidină sau benzidină tetrazotată, cînd se obţin azocoloranţi. Reactivul anisaldehidă sulfurică s-a dovedit mai sensibil decît *Fast bleu salt B* (31). Pentru prepararea reactivului preconizat : 0.5 ml anisaldehidă se dizolvă în 10 ml acid acetic şi 85 ml etanol, după care se adaugă în picături 5 ml de acid sulfuric conc. Ursache (29) foloseşte pentru identificarea spoturilor, în vederea obţinerii de azocoloranţi, sulfonamide diazotate.

Pentru determinarea cantitativă, spoturile evidenţiate sînt eluate cu acid acetic glacial-metanol (1 : 2), urmînd dozarea spectrofotometrică (32).

S-a observat în anul 1975 că la un epileptic, sub tratament cu fenitoină, convulsiile cedau mai repede la asocierea medicamentului cu fumatul marihuanei. Investigaţiile ulterioare au arătat că canabidiolul acţionează ca antiepileptic şi de asemenea că el are aceeaşi distanţă între centrii bogaţi în electroni ca şi fenitoina şi că este posibil ca acţiunea să se desfăşoare asupra aceloraşi receptori.

În aceeaşi perioadă s-a constatat că d^1 THC are acţiune evidentă în glaucom, astm, ca şi efecte antiemetice în chimioterapia cancerului.

Cercetările din viitorul apropiat vor aduce noi date ştiinţifice asupra acţiunilor canabidiolului şi a THC. În caz pozitiv, aceste substanţe, a căror sinteză este cunoscută, vor ocupa şi ele un loc în arsenalul terapeutic. Rămîne însă de stabilit care dintre izomerii THC este cel mai activ şi care nu va prezenta efecte secundare sau adverse.

BIBLIOGRAFIE

1. SCHULTES R. E. — *Bull. stupéf.*, 1969, 21, 4, 17—30.
2. PLANCHON L., BRETIN P. — Précis de matière médicale, Ed. Maloine, 1946, Paris, vol. I., p. 435.
3. NAHAS G., VOURSH GUY — *La presse méd.*, 1970, 78, 38, 1 679.
4. CANO J. P. — Ordre National des pharmaciens, Bull, nr. 130, oct. nov. 1970, 977—999.
5. CHEYMOL J. — *Gazette méd. France*, 1970, 9, 1 939.
6. ALECSANDRI V. — Proză, Ed. pentru literatură, 1966, p. 231, 238.
7. J. ROS GINES — *Rev. port. farm.*, 1971, 21, 2, 147.
8. CASINI F., SABARIGIA V., SCHIARONE C. — *Boll. chim. farm.*, 1969, 108, 330.
9. BORDERIE R. — *Gazette méd. France*, 1970, 9, 2 114.
10. CHEYMOL J. — Ordre National des pharmaciens, Bull. 1971, 132, 91.
11. GILL E. W., PATON W. D. M., FERTWEE R. G. — *Nature*, 1970, 228, 5 267, 134—138.
12. TURNER C. E. — *Pharmacy Intern.*, 1980, I, 5.
13. KANE F. J. — *J. Louisiana State Medical Soc.*, 1972, 124, 8, 287.
14. HEYNDRICKX A., SCHEIRIS CH., SCHEPENES P. — *J. pharm. Belg.*, 1969, 24, 7, 8, 371—375.
15. HARIIS ISBELL — Drug abuse, 1971, 36.
16. PARKS J. S. — *Canad. pharm. J.*, 1969, 102, 8, 238—241.
17. BOISSIER J. R. — *J. mond. pharm.*, 1970, 3, 231.

18. ADAMS R., MADISON M., CLARCK J. H. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1940, 62, 1, 196 ; 1940, 62, 4, 732.
19. ADAMS R., PEASE D., CAIN C. K., CLARK J. H. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1940, 62, 9, 2 402.
20. HOFFMANN A. — *J. mond. pharm.*, 1970, 13, 3, 187.
21. WOLLNER H., MATCHETT J., LEVINE R., LOEVE S. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1942, 64, 26—29.
22. MECHOULAM R., GAOINI Y. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, 87, 14, 3 273.
23. MERCUS F. W. H. M., JASPERS M. G. J. VAN WOUW, ROOVERS-BALLEN J. P. C. — *J. pharm.-suecica*, 1971, 8, 6.
24. VREE T. B., BREIMER D. D., GONNEKEN C. A. M., ROSSUM VAN J. M. — *J. pharm. suecica*, 1971, 8, 6.
25. PETTER P. S., TURNER C. E. — *J. pharm. sci.*, 1972, 61, 9, 1 476.
26. GINES J. R., CALVALHO S. — *Rev. port. pharm.*, 1971, 21, 2, 147.
27. MORKHOLDT ANDERSEN J., NIELSEN E., SCHOU J., STEENTOFT A., WORM K. — *Acta pharmacol. toxicol.*, 1971, 29, 1, 111.
28. MECHOULAM R. — *J. pharm. suecica*, 1971, 8, 6.
29. URSACHE AL. — Teză de doctorat, Facultatea de Farmacie, Bucureşti, 1977.
30. POPA I. — Toxicologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
31. FAROUK D. EL-FERALY, ELSOHLY M. A., TURNER C. E. — *Acta pharm., Jugosl.*, 1977, 1, 43.
32. DARAWY Z. I. RIZEK A. M., MOBARAK Z. M. — *Dissert. pharm. pharmacol.*, 1972, 24, 3, 313—318.
33. SELEMINK C. A. — *J. pharm. Belg.*, 1978, 33, 4, 213—226.
34. BIENICK D., KARTE F. — *Deut. Apoth. Ztg.*, 1979, 118, 51/52, 1 933.

Articol intrat în redacţie la 4.V.1981.

REFERATE

CARCINOGENEZA PRIN HIDROCARBURI POLICICLICE AROMATICE. ÎNSEMNĂTATEA TEORIEI „REGIUNII BAY", **Klaus E. Appel**, Dtsch. Apoth. Ztg., 1980, 120, 47, 2 325—2 330.

Este cunoscut că metabolitul 7,8-dihidroxi-9,10-epoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo(a)piren este cel mai puternic carcinogen al benzo(a)pirenului.

Plecînd de la calcule ale mecanicii cuantice, Pullmann, luînd în considerare lucrarea lui Otto Schmidt, explică puterea cancerigenă a hidrocarburilor policiclice prin existenţa regiunilor K şi L. Prin biotransformare, prin formarea de arenoxic, sub influenţa epoxid-hidrazeo se formează dioli, pentru ca în continuare, prin cit. P-450, să rezulte un nou epoxid care se leagă de bazele ADN, avînd drept consecinţă formarea unor tumori. Hidratarea dublei legături 9,10 la benzopiren 7,8-epoxid sau benzopiren 7,8-dihidrol conduce la o puternică reducere a acţiunii cancerigene.

Teoria lui Jerina şi colab., referitoare la *„bay-region"* (regiunea golfului) în conversia angulară a policiclului, aduce noi date privind activitatea cancerigenă şi unde se poate forma un epoxid (3,4-epoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantren, după cel mai simplu exemplu) ; în urma unor transformări are loc formarea unui ion carbeniu. Prin calcularea PMO *(perturbation molecular orbital)*, se ia în considerare energia de rezonanţă a electronilor *pi*. Ionul carbeniu, după Jerina şi colab., se formează mai uşor de la diol-epoxizi, cînd ionul carbeniu face parte din regiunea *„bay"* a hidrocarburii. Teoria a fost testată prin studii privind relaţia structură-activitate.

I. Popa

EVALUAREA UNOR ADITIVE ALIMENTARE, Org. mond. Santé, Sér. Rap. techn., 1980, 648.

Lucrarea are ca scop evaluarea toxicologică a unor aditive alimentare, solvenţi de extracţie, aromatizanţi, săruri minerale şi organice utilizate în alimentaţie.

S-a luat în considerare reevaluarea unor substanţe, examinarea unor principii şi metode de evaluare, stabilirea normelor de identitate şi puritate pentru aditive. Unele aditive alimentare sînt folosite şi pentru diverse forme farmaceutice. În raport s-au luat în considerare unii coloranţi, solvenţi, aromatizanţi, esteri, substanţe terpinoide şi săruri.

Pentru multe aditive sînt indicate dozele zilnice admisibile, exprimate în mg pe kilocorp.

Un capitol este consacrat stabilirii unor norme pentru aditive ; de asemenea, este menţionată necesitatea unor norme pentru substanţe a căror monografii nu sînt complete, ce dau indicaţii pentru lucrări viitoare, şi se fac recomandări pentru FAO şi OMS. În partea finală este inclusă, în anexă, documentaţia care a servit la întocmirea lucrării.

Broşura este utilă pentru cei care lucrează în domeniul preparării medicamentelor şi industria alimentară.

I. Popa

ZIMELIDIN : INHIBITOR AL ACUMULĂRII SEROTONINEI, **Heinrich Koch**, Pharmacy Internat., 1982, 3, 7, 212.

Zimelidin, 1-(4-bromfenil)-1-(3-piridil)-3-dimetil-aminopropen, sintetizat în Suedia, inhibă selectiv acumularea neuronală a serotoninei în creier, avînd un efect slab sau nul asupra altor sisteme farmacologice.

Efectele anticolinergice produse de antidepresivele triciclice sînt, de asemenea, slabe, din cauza efectului redus asupra sistemului nervos parasimpatic.

Medicamentul este un *pro-drug* ; în organism are loc o demetilare, cu formarea de nor-zimelidin, mai activ decît produsul iniţial şi are timpul de înjumătăţire mai lung.

Zimelidinul are o slabă incidenţă de efecte secundare. Pentru tratament este suficientă o singură doză pe zi (150—200 mg) ; efectele antidepresive se resimt după 2—4 săptămîni, ca şi în cazul altor antidepresive (imipramina, amitriptilina etc.). Nu este indicat să se administreze la epileptici.

I. Popa

AMEZIDIUM METILSULFAT, UN NOU MEDICAMENT PENTRU REGULARIZAREA CIRCULAŢIEI, **H. Koch**, Pharm. int., 1982, 3, 5, 104—105.

În hipotensiunea ortostatică, eliberarea de catecolamine din medula adrenalinică induce o excitaţie simpatică excesivă, care afectează secţiunile cardiovasculare înzestrate cu receptori adrenergici, producînd disconfort.

A mezinium, 6-amino-6-metoxi-1-fenilpiridazinium metilsulfat, comercializat sub denumirea de „Regulton", acţionează prin blocarea slabă de noradrenalină (eliberarea de cantităţi mici), încît efectele hemodinamice ale medicamentului sînt îndreptate selectiv spre inimă şi vasele esenţiale pentru reglarea ortostatică.

Produsul are o disponibilitate satisfăcătoare, distribuindu-se repede în ţesuturi, cu o anume durată de acţiune. În doză de 10 mg, 56—89% se elimină nemodificat. Ca metaboliţi se formează cantităţi mici de piridazinonă, piridazinone hidroxilate şi conjugatii acestora cu sulfatul activ. Toleranţa faţă de medicament este bună. S-au obţinut rezultate favorabile la pacienţii suferinzi de hipotensiune si tulburări circulatorii ortostatice. Doza este de 10 mg o dată sau de două ori pe zi. Efectele secundare ce pot apare dispar după reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului.

I. Popa

Cercetări privind penetrația percutanată a dispersiei solide de cloramfenicol-polivinilpirolidonă

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Eugenia Ștefănescu, V. Dorneanu, Iulia Vasiliu

Disciplina de tehnică farmaceutică. Facultatea de Farmacie, Iași

REZUMAT

S-a cercetat permeabilitatea cutanată in vitro *a cloramfenicolului liber, comparativ cu antibioticul sub formă de dispersie solidă cu polivinilpirolidonă din unguente farmaceutice.*

Transportul activ al ionilor de sodiu prin tegumentul izolat de broască este modificat în cea mai mare măsură prin aplicarea epicutanată a unguentelor hidrofile anionice, neionice și hidrogeluri conținînd dispersia solidă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă (1:2) și, în măsură foarte mică, prin aplicarea lipogelurilor ca expresie a intervenției reduse a acestora în metabolismul cutanat.

Ca urmare, se constată o penetrație mai eficace din unguentele care conțin dispersia solidă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă, față de antibioticul liber.

O bună cedare a antibioticului este obținută din formulele de unguente cu baze emulsii U/A (mai mare din unguentele emulsii neionice, față de cele anionice), iar din unguentele cu baze grase, capabile să formeze emulsii A/U, se observă o cedare slabă.

Comportarea cloramfenicolului în baze de unguent hidrofile (tip carbopol) este asemănătoare cu cea din unguentele tip emulsie U/A, dar prezintă o tendință de degradare mai accentuată, datorită hidrolizei antibioticului.

Antibiotice — *Cutis*
Dezinfectante — *Permeabilitate*
Unguente

Cercetările asupra penetrației prin piele a medicamentelor sînt foarte importante pentru determinarea celei mai potrivite baze de unguent și celor mai bune condiții pentru evaluarea disponibilității substanțelor medicamentoase din diferite formulări.

Cedarea și resorbția cloramfenicolului prin piele este condiționată, în primul rînd, de caracterele fizico-chimice ale antibioticului și de natura bazei de unguent, un rol important avînd coeficientul de partaj (1, 2, 3), resorbția fiind influențată considerabil și prin hidratarea stratului corneean al pielii.

Ținînd seama de aceste considerente studiile noastre s-au axat pe cercetarea permeabilității cutanate *in vitro* a cloramfenicolului liber comparativ cu antibioticul sub formă de dispersie solidă cu polivinil-

pirolidonă (4), prin urmărirea modificării transportului activ transepitelial al ionilor de sodiu, utilizînd metoda Ussing și Zerhan (5), modificată de colectivul Disciplinei de fiziologie de la I.M.F. Iași (6, 7, 8).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cloramfenicolul și dispersia solidă de cloramfenicol-polinivilpirolidonă (în raport de greutate 1:2) s-au introdus în patru tipuri de excipienți recomandați pentru preparatele dermice, cu aplicare cutanată (tabelul I) :

Tabelul I

Formule de unguente cu cloramfenicol

Ingredientele (g)	Formula							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Cloramfenicol	1	1	1	1	—	—	—	—
Cloramfenicol-polivinilpirolidonă (1:2)	—	—	—	—	3	3	3	3
Carbopol 940	1,5	—	—	—	1,5	—	—	—
Glicerină	—	40	—	—	—	40	—	—
Laurilsulfat de sodiu	—	1,5	—	—	—	1,5	10	—
Alcool cetilic	—	13	10	—	—	13	10	—
Tween 80	—	—	6	—	—	—	6	—
Span 80	—	—	5	—	—	—	5	—
Parafină lichidă	—	—	15	23	—	—	15	23
Ceară albă	—	—	15	1,64	—	—	15	1,64
Lanolină	—	—	—	18	—	—	—	18
Cetaceu	—	—	—	20	—	—	—	20
Colesterol	—	—	—	2	—	—	—	2
Vaselină	—	—	—	16	—	—	—	16
Soluție conservată la	100	100	100	100	100	100	100	100

— o bază de unguent hidrofilă, hidrogelul de carbopol 940 (formulele 1 și 5) ;

— una anionică. emusie U/A, cu laurilsulfat de sodiu ca emulgator (formulele 2 și 6) ;

— alta neionică, emulsie U/A, cu tween 80 și span 80 (formulele 3 și 7) ;

— o bază lipofilă, emulsie A/U (formulele 4 și 8).

Unguentele s-au realizat prin metoda aseptică.

S-a cercetat modificarea transportului activ transepitelial de sodiu prin tegumentul izolat de broască, în prezența celor patru excipienți aleși, a unguentelor cu cloramfenicol (formulele 1—4) și a unguentelor conținînd dispersia solidă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă (formulele 5—8).

S-au utilizat două fragmente a 2 cm^2 piele de pe abdomenul de broască. Pe un fragment s-a aplicat 0,200 g unguent, care apoi s-a plasat între două cuve pline cu soluție Ringer (2 ml) (proba de cercetat). Celălalt fragment de piele se plasează numai între cele două cuve pline cu soluția Ringer (acesta este martorul). Soluția Ringer utilizată pentru determinări conține : clorură de sodiu 6,50 g, clorură de calciu 0,12 g, clorură de potasiu 0,14 g, hidrogencarbonat de sodiu 0,20 g, fosfat disodic 0,01 g, apă la 1 000 ml.

Ş-a măsurat valoarea curentului de scurt-circuit I, în $\mu A/cm^2$ şi s-a calculat cantitatea de ioni de sodiu transportaţi prin piele, pe fiecare perioadă de 5 minute (300 secunde), după formula :

$$QuEq = \frac{\Delta t \cdot I}{F}, \text{ în care}$$

Q = cantitatea de ioni de sodiu în Eq
t = intervalul de timp (300 secunde)
I = valoarea curentului de scurt-circuit I, în A/cm^2

$$F = \text{numărul lui Faraday} = 96\,500 \frac{C}{K\,mol}$$

Deoarece transportul activ transepitelial de ioni de sodiu se efectuează cu consum de energie, energie eliberată de ATP (acid adenozintrifosforic) sub influenţa ATP-azei, mecanism verificat experimental, se consideră că schimburile metabolice intervin favorabil în fenomenele de membrană a celulelor respective ; în cazul unei intense activităţi metabolice, ceea ce presupune o penetraţie eficace a substanţei medicamentoase, are loc o diminuare a transportului activ transepitelial al ionilor de sodiu, înregistrat prin scăderea intensităţii curentului de scurt-circuit I.

Tegumentul abdominal al pielii de broască constituie un model experimental de studiu al penetraţiei substanţelor medicamentoase.

Întrucît pielea de broască prezintă mai multe straturi de celule, transportul ionilor de sodiu este unidirecţionat, şi anume dinspre faţa externă spre faţa internă.

În general, antibioticele cresc permeabilitatea membranelor biologice, mai ales pentru ionul potasiu, unele şi pentru sodiu (valinomicina, monactina) (9).

Permeabilitatea cutanată a cloramfenicolului este influenţată de natura fizico-chimică a antibioticului, timpul şi cantitatea de unguent aplicată, cît şi de natura hidrofilă sau hidrofobă a bazei de unguent. Astfel, dispersia apoasă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă (1 : 2) 0,2 ml favorizează transportul de ioni de sodiu (fig. 1), dacă acţionează pe faţa externă a tegumentului izolat de broască şi nu pe cea internă, intensitatea curentului de scurt-circuit I atingînd valori de la 65 la 85 $\mu A/cm^2$.

Dintre unguentele studiate, hidrogelul de carbopol activează în cel mai mare grad transportul transepitelial de ioni de sodiu, şi anume determină valori mari ale lui I, care pornesc de la 40—60 $\mu A/cm^2$ pentru unguentul cu cloramfenicol liber, formula 1, şi de la 40—55 $\mu A/cm^2$ pentru unguentul cu dispersia solidă a antibioticului, formula 5 (fig. 2).

Unguentul hidrofil anionic, emulsie U/A determină valori ale lui I mai mici, şi anume 40—50 A/cm^2, formula 2, respectiv 40—45 $\mu A/cm^2$, formula 6 (fig. 3).

Unguentul hidrofil neionic, emulsie U/A (fig. 4), influenţează transportul ionilor de sodiu, valorile lui I fiind cuprinse între 30 şi 40 A/cm^2, formula 3, respectiv 25—27 $\mu A/cm^2$, formula 7.

În fig. 5 este prezentat efectul unui unguent lipofil, emulsie A/U, valorile lui I fiind cuprinse între 40—60 $\mu A/cm^2$, formula 4, respectiv 25—30 $\mu A/cm^2$, formula 8, ceea ce denotă că unguentul cu dispersia solidă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă nu influenţează vizibil transportul activ, dar îl menţine constant.

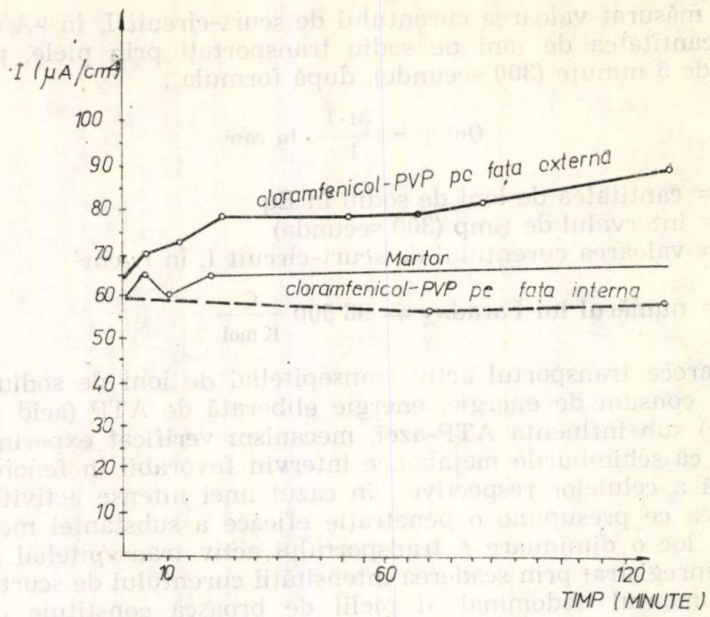


Fig. 1. — Efectul coprecipitatului cloramfenicol-polivinil-pirolidonă (1:2) asupra transportului activ transepitelial de sodiu prin tegumentul izolat de broasă (suprafață internă și externă) față de martor.

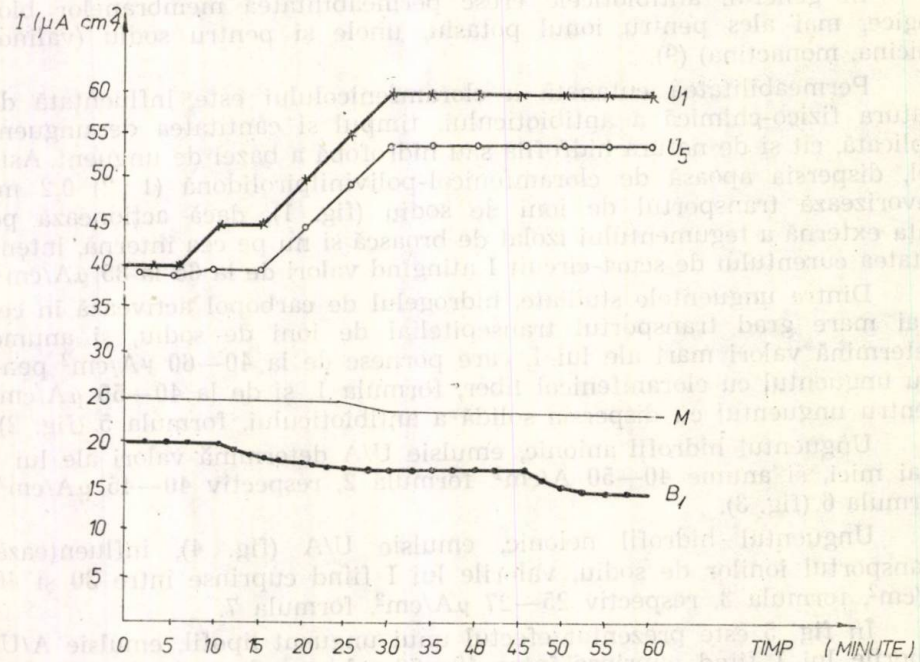


Fig. 2. — Transportul activ transepitelial de sodiu, prin tegumentul izolat de broască, în prezența unguentelor de carbopol 940. B_1 — bază de unguent; U_1, U_5 — unguente; M — martor (soluție Ringer — broască)

În toate cazurile experimentate numai cu baza de unguent se constată o valoare mai mică și constantă a curentului de scurt-circuit I, sub valoarea martorului, ceea ce arată că acestea nu intervin în activitatea metabolică, ci numai ca obstacol fizic.

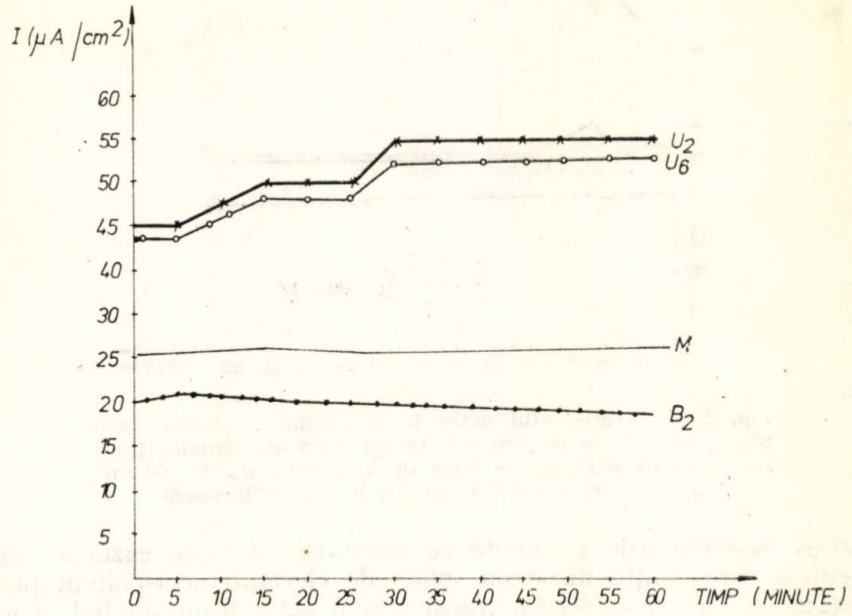


Fig. 3. — Transportul activ transepitelial de sodiu, prin tegumentul izolat de broască, în prezența unguentelor hidrofile anionice, emulsii U/A. B_2 — bază de unguent ; U_2, U_6 — unguente ; M — martor (soluție Ringer — broască)

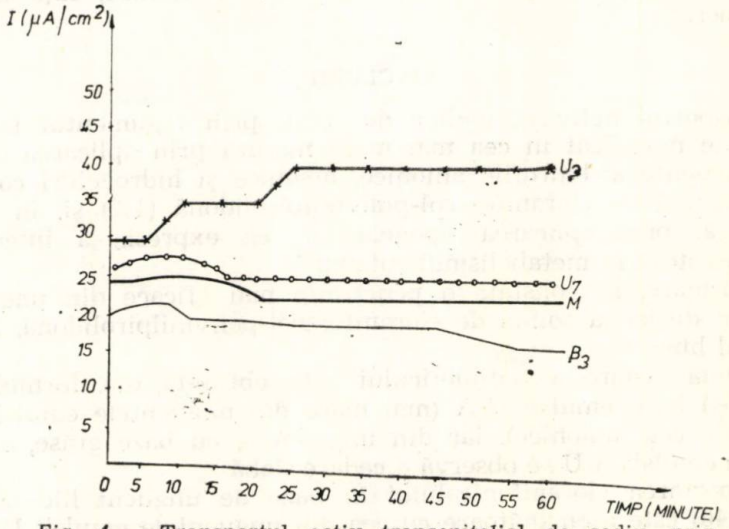


Fig. 4. — Transportul activ transepitelial de sodiu, prin tegumentul izolat de broască, în prezența unguentelor hidrofile neionice, emulsii U/A. B_3 — bază de unguent ; U_3, U_7 — unguente : M — martor (soluție Ringer — broască)

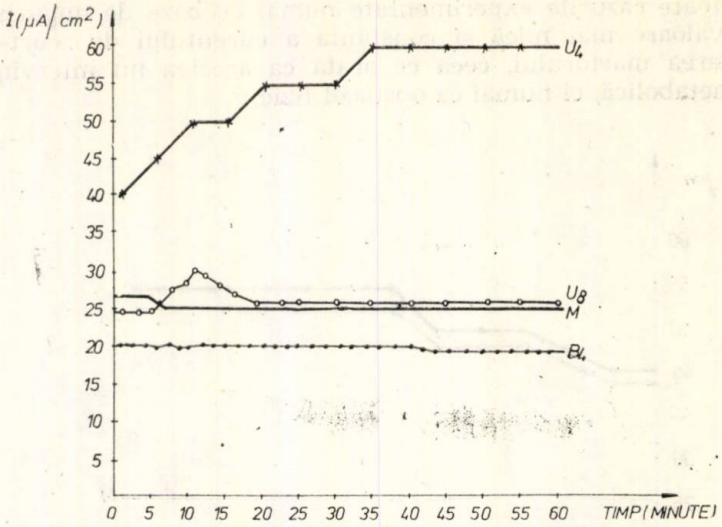


Fig. 5. — Transportul activ transepitelial de sodiu, prin tegumentul izolat de broască, în prezența unguentelor lipofile, emulsii A/U. B_4 — bază de unguent ; U_4, U_8 — unguente ; M — martor (soluție Ringer — broască)

Din determinările efectuate se constată, în toate cazurile, că la unguentele care conțin dispersia solidă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă (1:2) are loc o scădere a transportului activ transepitelial al ionilor de sodiu, prin scăderea intensității curentului de scurt circuit I, față de unguentele cu cloramfenicol liber, deci activitatea metabolică este mai pronunțată în cazul unguentelor cu dispersia solidă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă. Aceasta presupune o penetrație mai bună a cloramfenicol-polivinilpirolidonei din aceste formulări, față de antibioticul liber.

CONCLUZII

Transportul activ al ionilor de sodiu prin tegumentul izolat de broască este modificat în cea mai mare măsură prin aplicarea epicutanată a unguentelor hidrofile anionice, neionice și hidrogeluri conținînd dispersia solidă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă (1:2) și, în măsură foarte mică, prin aplicarea lipogelurilor, ca expresie a intervenției reduse a acestora în metabolismul cutanat.

Ca urmare, se constată o penetrație mai eficace din unguentele care conțin dispersia solidă de cloramfenicol-polivinilpirolidonă, față de antibioticul liber.

O bună cedare a antibioticului este obținută din formulele de unguente cu baze emulsii U/A (mai mare din unguentele emulsii neionice față de cele anionice), iar din unguentele cu baze grase, capabile să formeze emulsii A/U se observă o cedare slabă.

Comportarea cloramfenicolului în baze de unguent hidrofile (tip carbopol 940) este asemănătoare cu cea din unguentele emulsii U/A, dar prezintă o tendință de degradare mai accentuată, datorită hidrolizei antibioticului.

BIBLIOGRAFIE

1. KATZ M., SHAIKH Z. I. — *J. pharm. Sci.*, 1965, 54, 4, 591—594.
2. RITSCHEL W. A. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1968, 108, 29, 1 029—1 035.
3. COJOCARU D., PĂUNESCU SABINA, FILIP ELENA — *Prod. farm.*, 1970, 3, 105—107.
4. GAFIȚANU ELIZA, POPOVICI IULIANA, ȘTEFĂNESCU EUGENIA, DORNEANU V., VASILESCU MARIANA. VASILIU IULIA, GHERASIM P. — Comunicare la Simpozionul „Orientări și tendințe actuale în tehnica farmaceutică", Mamaia, 26—27 septembrie, 1980.
5. POPOVICI ADRIANA — Unguente farmaceutice, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1980.
6. CREȚEANU GH., HAULICA I., POPOLICEANU FL., RIEGLER B., PETRESCU C. — *Rev. med. chir.* Iași, 1968, LXXII, 1, 91—96.
7. BURES I., PETRAN M., ZACHER I. — Electrophysiological Methods in Biological Research, ed. a II-a, Czechoslovac Academy of Science, Praha, 1962.
8. TOPOLICEANU FLORIN — Permeabilitatea pentru potasiu și sodiu a membranelor biologice, Teză de doctorat, I.M.F. Iași, 1974.
9. GAZZIT Y., LOYTER A. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1977, 478, 361.

Articol intrat în redacție la 11.V.1982.

Indicele de clasificare : 615.779.93—014.157—033:611.77

SUMMARY

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Eugenia Ștefănescu, V. Dorneanu, Iulia Vasiliu — INVESTIGATIONS ON THE PERCUTANEOUS PENETRATION OF SOLID CHLORAMPHENICOL-POLYVINYLPYRROLIDONE DISPERSION

A comparative investigation was carried out on the cutaneous permeability *in vitro* of free chloramphenicol and of the antibiotic in solid dispersion with polyvinylpyrrolidone in pharmaceutical ointments.

The active transport of sodium ions through the siolated frog skin is modified to a great extent by epicutaneous application of anionic and non-ionic hydrophil ointments and hydrogels containing solid dispersion of chloramphenicol-polyvinylpyrollidone (1:2), and only slightly by the application of lipogels, reflecting the reduced intervention of the latter in cutaneous metabolism. Consequently, the penetration of ointments containing solid dispersion of chloramphenicol-polyvinylpyrrolidone is more efficient than that of the free antibiotic.

Good yielding of the antibiotic is obtained from the ointment formulas with an O/W emulsion basis (greater from the nonionic emulsion ointments than from the anionic ones), and a weaker yielding from the ointments with a fatty basis, forming W/O emulsions. The behaviour of chloramphenicol in the hydrophil ointments (carbopol type) is similar to that of the O/W emulsion ointments, but shows a more accentuated tendency to degradation due to hydrolysis of the antibiotic.

РЕЗЮМЕ

Юлиана Попович, Елиза Гафицану, Еуджения Штефэнеску, В. Дорняну, Юлия Василиу — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ ЧЕРЕЗ КОЖУ ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИИ ХЛОРАМФЕНИКОЛА-ПОЛИВИНИЛПИРОЛИДОНА

Была изучена кожная проницаемость *in vitro* свободного хлорамфеникола в сравнении с антибиотиком в форме твердой дисперсии с поливинилпиролидоном, в фармацевтических мазях.

Активный транспорт ионов натрия через изолированный лягушечный покров в наибольшей мере изменяется при применении анионных, неионных гидрофильных мазей и гидрогелей, содержащих твердую дисперсию хлорамфеникола-поливинилпиролидона (1: 2) и в очень небольшой мере вследствие применения липогелей из-за их небольшого вмешательства в кожный метаболизм.

Вследствие этого констатируется более активное действие мазей, содержащих твердую дисперсию хлорамфеникола-поливинилпиролидона по сравнению со свободным антибиотиком.

Хорошая уступка антибиотика получена при использовании мазей на основе эмульсии U/A (больше в мазях с неионической эмульсией по сравнению с анионической), а мази на основе жиров, способные формировать эмульсии A/U, слабо уступают антибиотик.

Хлорамфеникол действует почти одинаково, в мазях на гидрофильной основе (типа карбопол), с мазями типа эмульсии U/A, но характеризуются более усиленной тенденции к деградированию из-за гидролиза антибиотика.

Cercetări privind disponibilitatea cloramfenicolului din soluţia oftalmică de cloramfenicol-polivinilpirolidonă

Eliza Gafiţanu, Iuliana Popovici, Eugenia Ştefănescu, V. Dorneanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, P. Gherasim

Disciplina şi tehnica farmaceutică. Facultatea de Farmacie, Iaşi

REZUMAT *Continuînd cercetările privind prepararea dispersiilor solide ale unor antibiotice cu substanţele macromoleculare şi evaluarea disponibilităţii acestora din forme farmaceutice, s-a urmărit realizarea unor soluţii oftalmice cu cloramfenicol prin utilizarea dispersiei solide de cloramfenicol-polivinilpirolidonă.*

Coprecipitatul cloramfenicol-polivinilpirolidonă în raport de greutate 1:2 prezintă o solubilitate de apă de 1:8,36, permiţînd realizarea unor concentraţii mai mari de cloramfenicol (4%). Colirele realizate cu acest coprecipitat au indici de calitate apropiaţi ca valoare de colirul oficinal.

Testarea microbiologică a preparatelor oftalmice formulate evidenţiază o acţiune antimicrobiană crescută la formulele care conţin forma de coprecipitat, acţiune potenţată de polivinilipirolidonă şi uree.

Antibiotice antifungice *Colire*
Toleranţă

Cloramfenicolul, antibiotic cu spectru larg de activitate, creează probleme sub aspectul tehnicii de preparare a formelor farmaceutice lichide, datorită proprietăţilor fizico-chimice, în special solubilitate şi stabilitate relativ reduse (1—9).

Solubilitatea în apă a cloramfenicolului este 1:400, iar concentraţia terapeutică pentru uz oftalmic este de minimum 0,50%. Această concentraţie se realizează cu ajutorul soluţiei tampon de acid boric-borax, prevăzută de F.R.IX.

Solicitarea unor concentraţii mai mari de cloramfenicol în soluţii apoase este mai dificilă ; soluţiile de cloramfenicol în propilenglicol pot aduce concentraţii mari, dar nu pot fi utilizate pentru uz oftalmic, datorită acţiunii iritante la nivelul zonei oculare (10). Folosirea soluţiilor tampon cu pH mai ridicat ar fi o rezolvare pentru a mări concentraţia în antibiotic, existînd însă riscul degradării cloramfenicolului, prin depăşirea pH 7 (4).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Continuînd cercetările privind prepararea dispersiilor solide ale unor antibiotice cu substanţe macromoleculare şi evaluarea disponibilităţii acestora din forme farmaceutice, s-a urmărit obţinerea unor soluţii oftalmice stabile de cloramfenicol, prin utilizarea dispersiei solide de cloramfenicol-polivinilpirolidonă.

În acest scop s-au efectuat o serie de coprecipitări ale cloramfenicolului cu polividona, polimer hidrofil, considerat ca avînd efect de mărire a coeficientului de solubilitate în apă al medicamentelor greu solubile (11—16).

Coprecipitatele s-au realizat în raport de greutate : 1:4 ; 1:2 ; 1:1 ; 3:2 ; 2:1, în sistemul dimetilformamidă (solvent cu polaritate mare, deci cu o energie mare de solvatare) şi eter etilic. Produşii au fost analizaţi prin difracţie cu raze X, spectrofotometrie în IR, termogravimetrie şi prin determinarea unor constante fizice, studii care au constituit obiectul altei lucrări (17).

Cercetările efectuate au evidenţiat coprecipitatele de cloramfenicol-polividonă în raport de greutate 1:4 şi 1:2, cu cea mai mare solubilitate în apă, şi anume 23,72% şi 11,24%, ceea ce ar reprezenta teoretic un conţinut în cloramfenicol de 4,74% şi 3,74% sau 4,98% şi respectiv 4,53%, găsit experimental, prin determinarea spectrofotometrică în UV. (tabelul I).

Tabelul I

Solubilitatea în apă a dispersiilor solide de cloramfenicol-polivinilpirolidonă

Raport de combinare	Părţi		Solubilitate în apă		Conţinut în cloramfenicol %	
	Cloramfenicol	Polividonă	părţi	g %	calculat	găsit
1 : 4	0,25	1	1 : 4,21	23,72	4,74	4,98
1 : 2	0,50	1	1 : 8,36	11,24	3,74	4,53
1 : 1	1	1	1 : 25,4	3,93	1,96	1,69
3 : 2	1,50	1	1 : 35,0	2,86	1,71	1,23
2 : 1	2	1	1 : 42,9	2,33	1,54	1,03
1 : 0	1	0	1 : 400	0,25	0,25	0,25

Reprezentînd grafic variaţia solubilităţii în apă a coprecipitatului cloramfenicol-polividonă în funcţie de raportul de combinare se obţine curba din fig. 1.

Cu aceste dispersii de cloramfenicol-polividonă se pot realiza, cu uşurinţă, soluţii oftalmice, cu un conţinut ridicat în antibiotic, mai mare de 4%.

S-a recurs la aceşti produşi de coprecipitare, datorită parametrilor biofarmaceutici care stau la baza formulării preparatelor oftalmice. Administrarea colirelor prezintă dificultăţi în controlul gradului de absorbţie al substanţei active ; totuşi, această cale de administrare prezintă avantaje în comparaţie cu administrarea sistemică, deoarece se realizează concentraţii ridicate în ţesuturile zonei oculare. Marea majoritate a substanţelor medicamentoase administrate în terapia oculară se absorb printr-un mecanism de difuzie pasivă, traversînd membranele corneene, care prezintă ambele caractere, lipofil şi hidrofil. Aceasta impune ca

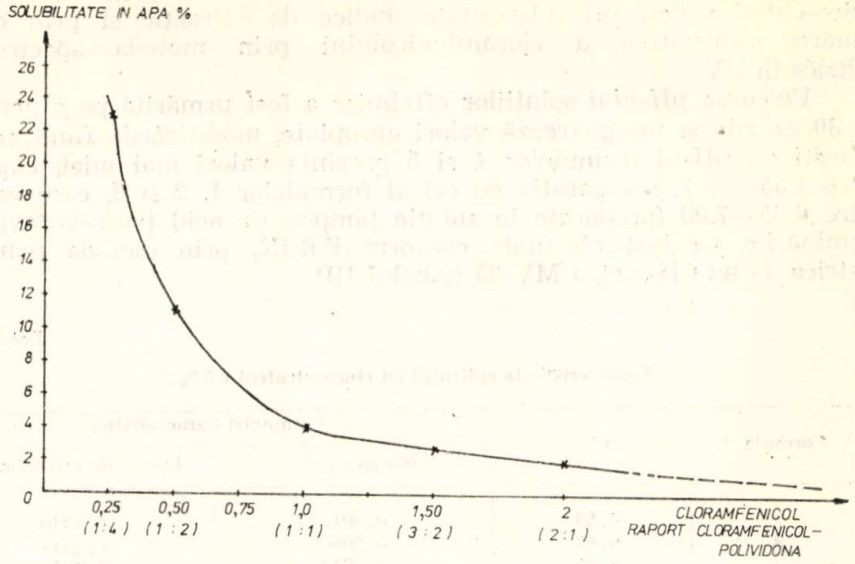


Fig. 1. — Variația solubilității în apă a coprecipitatului de cloramfenicol-polivinilpirolidonă în funcție de raportul de combinare

medicamentul să prezinte structură lipo- și hidrosolubilă pentru a traversa bariera oculară. Coprecipitatul luat în studiu va aduce, pe lîngă o concentrație mărită în cloramfenicol, necesară uneori în terapia oculară, unele proprietăți noi, legate de caracterul hidrofilizant al macromoleculei, cît și prin vîscozitatea care va permite un contact prelungit între cornee și medicament. Vîscozitatea poate antrena modificarea coeficientului de solubilitate, mărind biodisponibilitatea antibioticului. Pe baza acestor considerații, cercetările noastre au avut în vedere realizarea unui colir cu cloramfenicol, utilizînd dispersia solidă de cloramfenicol-polividonă, în raport de greutate 1 : 2. Studiul s-a întreprins prin comparație cu colirul oficinal (formula 1), în prezența polividonei ca agent vîscozificant (formula 2) și formula 3 în care dispersia solidă se dizolvă în tampon acid boric-borax, ca în formula oficinală : în apă (formula 4) și în prezența ureei (formula 5). În preparare s-a avut în vedere realizarea unor colire sterile, motiv pentru care s-au respectat toate condițiile de prelucrare, ca și adăugarea de conservant (tabelul II).

Tabelul II

Formule de colire cu cloramfenicol 0,5%

Ingredientele (g)	Formula				
	1	2	3	4	5
Cloramfenicol	0,50	0,50	—	—	—
Cloramfenicol-polividonă 1 : 2	—	—	1,50	1,50	1,50
Polividonă	—	1	—	—	—
Uree	—	—	—	—	0,50
Soluție boratfenil-mercuric 0,2%	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Soluție tampon acid boric-borax pH = 6,5 la	100	100	100	—	—
Apă la	—	—	—	100	100

Aprecierea calităţii preparatelor s-a efectuat prin determinări fizico-chimice de : pH, vîscozitate, indice de refracţie şi prin determinarea cantitativă a cloramfenicolului prin metoda spectrofotometrică în UV.

Valoarea pH-ului soluţiilor oftalmice a fost urmărită pe o perioadă de 30 de zile şi înregistrează valori apropiate, modificările fiind nesemnificative ; pH-ul formulelor 4 şi 5 prezintă valori mai mici, cuprinse între 4,55—4,87, comparativ cu cel al formulelor 1, 2 şi 3, care variază între 6,85—7,00 (preparate în soluţie tampon de acid boric-borax). Determinările au fost efectuate conform F.R.IX, prin metoda potenţiometrică, la un pH-metru MV-85 (tabelul III).

Tabelul III

Caracteristicile colirului cu cloramfenicol 0,5%

Formula	pH	Parametri caracteristici	
		Vîscozitate (cP)	Indice de refracţie n_D^{20}
1	6,88	0,30151	1,3340
2	6,87	0,30905	1,3349
3	6,85	0,32143	0,3340
4	4,54	0,32143	1,3342
5	4,87	0,32120	1,3348

Vîscozitatea colirelor s-a determinat, în vederea aprecierii polividonei ca agent vîscozifiant, din formula 2 şi din dispersia solidă de cloramfenicol (formulele 3, 4 şi 5). Determinările s-au efectuat la vîscozimetru Höppler. Valorile vîscozităţilor obţinute, în funcţie de densitatea lichidelor, au fost urmărite pe o perioadă de 30 de zile, fără a se constata modificări semnificative. Formulele 1 şi 2 prezintă valori mai mici ale vîscozităţii comparativ cu formulele 3, 4 şi 5, care conţin dispersia solidă de cloramfenicol-polividonă, totuşi apropiate.

Indicele de refracţie este un parametru deosebit de important în cazul colirelor în care se utilizează substanţe macromoleculare. Folosind agenţi de vîscozitate, indicele de refracţie al colirelor trebuie să fie apropiat de valoarea indicelui de refracţie al lichidului lacrimal — 1,3340—1,3370 — pentru a nu obstrua căile lacrimale. Determinările efectuate la refractometru Abbé nu relevă diferenţe între preparatele oftalmice studiate, valorile indicelui de refracţie fiind apropiate de valoarea lichidului lacrimal. Caracteristicile colirului cu cloramfenicol-polividonă sînt prezentate în tabelul III.

Stabilitatea chimică a cloramfenicolului din preparatele formulate a fost urmărită prin determinarea conţinutului în antibiotic, la intervale de 3, 15 şi 30 de zile. Concentraţia de cloramfenicol s-a determinat prin metoda spectrofotometrică în U.V. la 278 nm. S-a constatat o stabilitate mărită a colirelor 3, 4 şi 5, la care concentraţia s-a menţinut între limitele 99,6—99,8%, după 30 de zile de la preparare.

În scopul stabilirii valorii terapeutice a coprecipitatului de cloramfenicol-polividonă, în raport de greutate 1 : 2, s-a evaluat disponibilitatea antibioticului din preparatele oftalmice realizate prin metoda dializei (fig. 2).

Intensitatea difuziunii s-a apreciat prin măsurarea conductivităţii cu ajutorul punţii Kohlrausch. Determinările efectuate evidenţiază o viteză

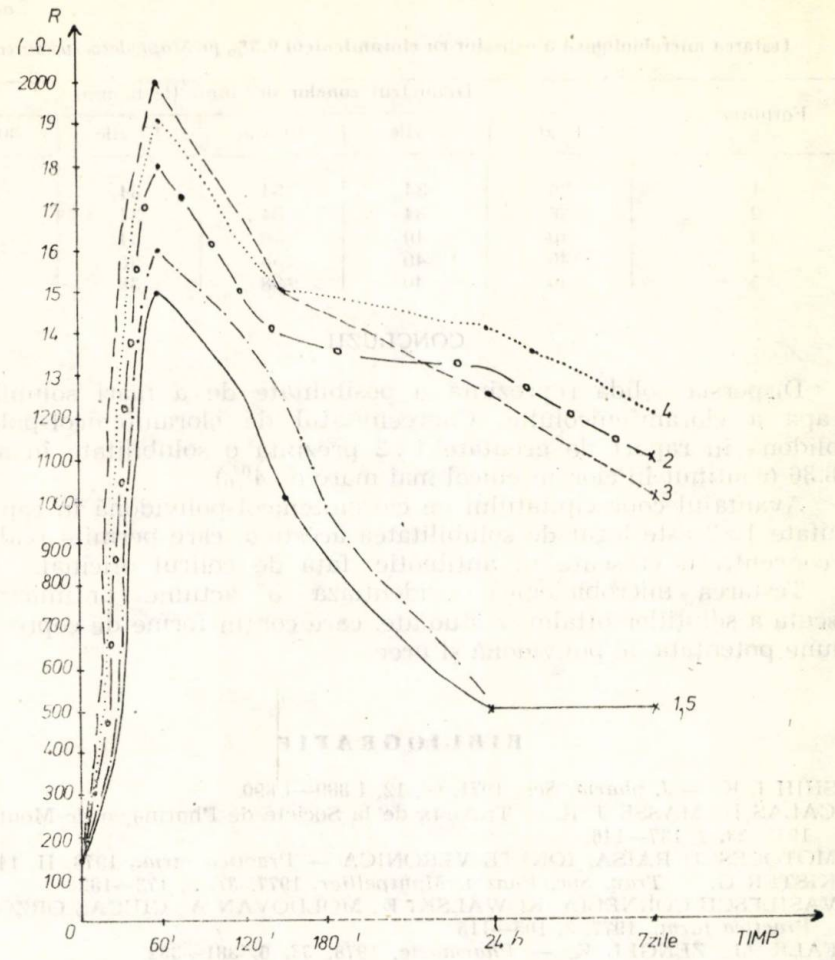


Fig. 2. — Dinamica dializei cloramfenicolului din colire

de dializă crescută la formulele 1 și 5. În cazul formulelor 2, 3, și 4, adaosul de polividonă sau polividona în formă de coprecipitat întîrzie fenomenul de dializă. Adăugarea de uree (formula 5) favorizează dializa. Rezultă că utilizarea macromoleculelor realizează un contact prelungit între medicament și mucoasa oculară, iar adăugarea ureei va ajuta penetrația cloramfenicolului, îmbunătățind eficacitatea în infecțiile în profunzime.

Disponibilitatea cloramfenicolului din soluțiile oftalmice realizate a fost evaluată și prin *testarea activității antimicrobiene*, prin metoda difuzimetrică, cu microorganisme-test utilizîndu-se *Staphylococcus aureus*. Diametrul zonelor de inhibiție, urmărit pe perioada de 30 de zile, demonstrează o scădere a activității în cazul formulelor studiate, menținîndu-se la valori mari. Testarea activității microbiologice evidențiază o acțiune antimicrobiană crescută a soluțiilor oftalmice cu forma de coprecipitat, acțiune potențiată de polividonă și uree (formulele 3, 4, 5) (tabelul IV).

Tabelul IV

Testarea microbiologică a colirelor cu cloramfenicol 0,5% pe *Staphylococcus aureus*

Formula	Diametrul zonelor de inhibiție în mm				
	1 zi	3 zile	10 zile	15 zile	30 zile
1	36	34	34	34	34
2	36	34	34	34	34
3	40	40	36	34	34
4	40	40	38	38	36
5	40	40	38	38	38

CONCLUZII

Dispersia solidă reprezintă o posibilitate de a mări solubilitatea în apă a cloramfenicolului. Coprecipitatul de cloramfenicol-polivinil-pirolidonă în raport de greutate 1 : 2 prezintă o solubilitate în apă de 1 : 8,36 (conținut în cloramfenicol mai mare de 4%).

Avantajul coprecipitatului de cloramfenicol-polividonă în raport de greutate 1 : 2 este legat de solubilitatea acestuia, care permite realizarea de concentrații crescute în antibiotic față de colirul oficinal.

Testarea microbiologică evidențiază o acțiune antimicrobiană crescută a soluțiilor oftalmice studiate, care conțin forme de coprecipitat, acțiune potențată de polividonă și uree.

BIBLIOGRAFIE

1. SHIH I. K. — *J. pharm. Sci.*, 1971, *60*, 12, 1 889—1 890.
2. CALAS B., MASSE J. R. — Travaux de la Société de Pharmacie de Montpellier, 1973, *33*, 2, 137—146.
3. MOTOCESCU RAISA, IONETE VERONICA — *Practica farm.*, 1973, II, 141—147.
4. KISTER G. — *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 1977, *37*, 3, 173—182.
5. VASILESCU CORNELIA, KOWALSKI E., MOLDOVAN A., CIUCAȘ ORZON E.— *Practica farm.*, 1977, 3, 105—115.
6. FALK M., ZENGEL K. — *Pharmazie*, 1978, *33*, 6, 381—382.
7. STĂNESCU V., BRĂILEANU CL., MOTOCESCU RAISA, BEACA MARIETA — *Practica farm.*, 1973, 3, 41—48.
8. GAFIȚANU ELIZA, ZVORIȘTEANU VIRGINIA, MATEI IOANA, POPOVICI IULIANA, STERIANA BRAHA — *Rev. med. chir. Iași*, 1979, 4, 687—691.
9. ALIHAIQUE E., GIACHETTI D., MARCHETTI M., RICCIERI F. M. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, 27, 811—817.
10. POPESCU C., BRĂILEANU CL. — Îndreptar farmaceutic, Ed. medicală, București, 1976.
11. KASSEM M. A., EL-NIMR A.E.M. — *Sci. pharm.*, 1970, 38, 150.
12. KIOU W. L., NIAZI S. — *J. pharm. Sci.*, 1971, 60, 1 333—1 337.
13. KIOU W. L., NIAZZI S. — *J. pharm. Sci.*, 1973, 62, 498—501.
14. KASSEM A. A., ZAKI S. A., MURSI N. M., TAYEL S. A. — *Pharm. Ind.*, 1979, *34*, 1, 1 221—1 223.
15. KASSEM A. A. — *Pharmazie*, 1979, *34*, 1, 43—45.
16. ABOUTALEB A. E., ABDELZAHER A. — *Pharmazie*, 1981, 36, *2*, 102—106.
17. GAFIȚANU ELIZA, POPOVICI IULIANA, ȘTEFĂNESCU EUGENIA, DORNEANU V., VASILESCU MARIANA, VASILIU IULIA, GHERASIM P. — Comunicare la Simpozionul : „Orientări și tendințe actuale în tehnica farmaceutică", Mamaia, 26—27 septembrie 1980.

Articol intrat în redacție la 11.V.1982.

Indicele de clasificare : 615.779.95—014.172—033

Disponibilitatea *in vitro* a oxazepamului şi clordiazepoxidului din comprimate

S. E. Leucuţa, R. D. Pop, A. Grasu, C. Georgescu, F. Gîtlan

Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca,
Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

REZUMAT *S-a cercetat viteza de dizolvare* in vitro *a oxazepamului şi clordiazepoxidului din comprimate indigene şi sorturi de referinţă din import, constatîndu-se că dizolvarea substanţelor medicamentoase are loc cu o viteză mai redusă la preparatele indigene. S-au preparat triturafii şi dispersii solide cu diferiţi excipienţi hidrofili, în scopul creşterii vitezei de dizolvare a substanţelor medicamentoase cercetate. S-au selecţionat sistemele disperse solide cu parametri crescuţi ai disponibilităţii* in vitro, *în vederea preparării unor comprimate. Cedarea substanţelor medicamentoase din unele comprimate experimentale conţinînd sisteme disperse solide ale oxazepamului şi clordiazepoxidului cu un grad de dispersie avansată a substanţelor medicamentoase este similară produselor industriale de import. Optimizarea disponibilităţii* in vitro *a acestor medicamente este o premisă a unei biodisponibilităţi crescute şi reproductibile.*

Diazepam *Difuziune*
Comprimate *Experienţă* in vitro

Oxazepamul, 7-clor-3-hidroxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, şi clordiazepoxidul, 7-clor-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxidul, sînt substanţe medicamentoase frecvent utilizate în practica medicală pentru reducerea stărilor de anxietate. Datorită solubilităţii reduse în apă a acestor substanţe medicamentoase, absorbţia în circulaţia sistemică poate fi redusă ori variabilă şi poate suferi influenţe semnificative prin factorii farmacotehnici care intervin în prepararea formelor farmaceutice solide în care se încorporează.

În lucrare s-a cercetat dizolvarea oxazepamului şi clordiazepoxidului din sorturi de comprimate echivalente chimic (Oxazepam, 10 mg, Terapia şi Adumbran, 10 mg, Hoffman la Roche, respectiv Napoton, 10 mg, Terapia şi Librium, 10 mg, Hoffman la Roche). S-au efectuat, de asemenea, studii pentru creşterea vitezei de dizolvare şi a solubilităţii, prin utilizarea unor triturafii şi dispersii solide în excipienţi hidrofili şi s-au preparat comprimate cu astfel de dispersii solide, în scopul creşterii disponibilităţii conţinutului medicamentos.

Preparate medicamentoase. S-au utilizat sorturi comerciale din produsele Oxazepam, Napoton (Terapia, Cluj-Napoca), Adumbran (Boehringer) și Librium (Hoffman la Roche). Substanțele medicamentoase și reactivii au fost de puritate farmaceutică (Farmacopeea Română, ed. a IX-a).

Prepararea sistemelor disperse solide. Triturațiile substanțelor medicamentoase cercetate s-au preparat cu lactoză în raport de 1:10 (g/g) prin pulverizarea amestecului componentelor la o moară electrică de măcinat, timp de 2 minute. Dispersiile solide în polietilenglicol 20 000 (1:1 și 1:10) (g/g) s-au obținut prin încălzirea amestecului fizic al componentelor pînă la topire, urmată de răcirea rapidă a amestecului, sub agitare energică, uscare la exicator, pulverizare și cernere la sita VI (F.R.IX). Dispersiile solide în polivinilpirolidonă (Kollidon 25) (1:1 ; 1:5 și 1:10) (g/g) s-au obținut prin dizolvarea componentelor în alcool etilic concentrat, urmată de evaporarea solventului, uscare la exicator, pulverizare și cernere (sita VI).

Determinarea solubilității de echilibru. S-a adăugat un exces (100 mg) de substanță medicamentoasă ca atare ori sub forma sistemelor disperse solide cercetate, la 10 ml apă (realizînd o concentrație peste limita de solubilitate), în eprubete care s-au închis și s-au agitat mecanic la 20°C $\pm$ 1°, timp de 72 de ore. S-a verificat atingerea echilibrului de dizolvare prin dozări succesive în timp. Probele s-au filtrat, diluat și dozat.

Determinarea vitezei de dizolvare. S-a utilizat dispozitivul Erweka ZT-2, destinat controlului dezagregării comprimatelor, mediul de dizolvare fiind apa sau acidul clorhidric 0,1 N, la 37°C. Cantitatea de substanță medicamentoasă din sistem a fost de 50 mg, mediul de dizolvare fiind de 4 litri. Dizolvarea s-a făcut în condițiile evitării atingerii concentrației de saturare. Pulberea substanțelor medicamentoase ori a dispersiilor solide s-a presărat pe suprafața mediului de dizolvare, iar comprimatele s-au introdus în cilindrii coșurilor și s-au fixat cu discurile de plastic. Oscilațiile verticale ale coșului au fost de 22 mm. Periodic s-au prelevat probe de 5 ml, care s-au filtrat și dozat. Valorile menționate în lucrare sînt media a cel puțin două determinări.

Determinarea dezagregării comprimatelor s-a făcut în dispozitivul și condițiile de lucru descrise la determinarea vitezei de dizolvare.

Dozarea substanțelor medicamentoase s-a făcut spectrofotometric în U.V., la un aparat VSU-2P Karl Zeiss Jena, în cuve de 1 ml, la 239 nm pentru oxazepam și la 248 nm pentru clordiazepoxid. Citirile s-au făcut față de apă sau acid clorhidric 0,1 N. În cazul asocierilor cu polivinilpirolidonă citirile s-au făcut față de martor, avînd polimerul în aceeași concentrație ca și în probă, folosind lungimea de undă de 283 pentru oxazepam și de 262 pentru clordiazepoxid, la care absorbția polimerului este redusă. Din curbele de dizolvare în timp s-a calculat constanta vitezei de dizolvare, de ordinul întîi, și indicii statistici, coeficientul de corelare (R), testul Fischer (F) și varianța explicată (Ev).

Prepararea comprimatelor. Substanța medicamentoasă în cantitate de 10 mg pentru un comprimat, ca atare sau dispersia solidă, în cantitate corespunzătoare, s-a asociat cu lactoză (90 mg) (în cazul folosirii dispersiilor solide, lactoza nu s-a mai asociat) și amidon de porumb

(85 mg), s-a granulat cu soluție apoasă de gelatină 5%, la care s-a adăugat 1% Tween 80. Masa obținută s-a trecut prin sita IV (F.R.IX), s-a uscat la 50°C, granulele uscate s-au omogenizat prin sita IV, s-au amestecat cu lubrifiantul (talc + stearat de magneziu în raport de 9:1, în cantitate de 5 mg) și s-au comprimat la o mașină de comprimat, cu diametru poansonului de 8 mm. S-au obținut comprimate de cca 0,200 g. În cazul utilizării coprecipitatului cu polivinilpirolidonă, granularea s-a făcut cu alcool etilic concentrat. În cazul comprimatelor cu clordiazepoxid, din cantitatea de lactoză menționată, 50 mg s-au înlocuit cu acid tartric.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Dizolvarea oxazepamului și clordiazepoxidului din comprimatele industriale românești și de referință, din import, este redată în fig. 1. Se constată că dizolvarea substanțelor medicamentoase din produsele indigene se face cu o viteză de dizolvare mai mică, în comparație cu sorturile de referință.

În vederea creșterii vitezei de dizolvare a substanței medicamentoase s-au preparat amestecuri fizice, dispersii solide și triturații.

În tabelul I se redă solubilitatea de echilibru, la saturare, a substanțelor medicamentoase din sistemele disperse cercetate. Solubilitatea

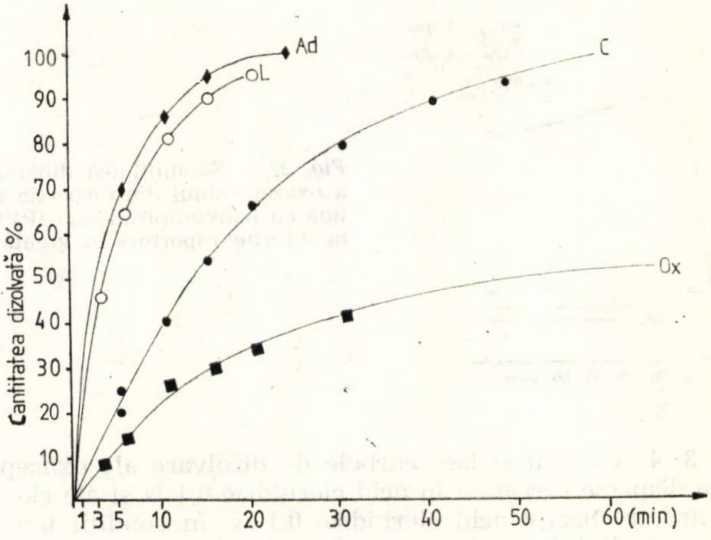


Fig. 1. — Curbele de dizolvare a oxazepamului (Ox) și clordiazepoxidului (C) din comprimate indigene cu același nume și din comprimate de import : Adumbran (Ad), respectiv Librium (L).

oxazepamului și clordiazepoxidului nu este modificată de prezența lactozei, crește puțin în cazul dispersiei solide în polietilenglicol la oxazepam și rămîne nemodificată la clordiazepoxid, în schimb crește în cazul dispersiilor solide în polivinilpirolidonă, la ambele substanțe medicamentoase.

Tabelul 1

Solubilitatea în apă a oxazepamului (Ox) și clordiazepoxidului (C) din sistemele disperse cercetate la 20° C ± 1

Sistemul dispers	Solubilitatea mg %	Sistemul dispers	Solubilitatea mg %
Oxazepam (Ox)	1,2	Clordiazepoxid (C)	3,3
Ox-lactoză (1 :1) amestec	1,3	C-lactoză (1 :1) amestec	2,5
Ox-lactoză (1 :10) amestec	1,2	C-lactoză (1 :10) amestec	2,85
Ox-lactoză (1 :1) triturat	1,36	C lactoză (1 :1) triturat	2,85
Ox-lactoză (1 :5) triturat	2,08	C-lactoză (1 :5) triturat	2,95
Ox-lactoză (1 :10) triturat	1,64	C-lactoză (1 :10) triturat	2,75
Ox-PEG (1 :10) amestec	2,9	G-PEG (1 :10) amestec	2,95
Ox-PEG (1 :1) disp. solidă	3,2	C-PEG (1 :1) disp. solidă	3,60
Ox-PEG (1 :10) disp. solidă	6,4	C-PEG (1 :10) disp. solidă	5,55
Ox-PVP (1 :10) amestec	4,4	C-PVP (1 :10) amestec	5,0
Ox-PVP (1 :1) disp. solidă	2,5	C-PVP (1 :1) disp. solidă	5,0
Ox-PVP (1 :10) disp. solidă	16,1	C-PVP (1 :10) disp. solidă	14,5

În fig. 2 este redată solubilitatea dinamică a oxazepamului, pînă la atingerea saturării, în cazul dispersiei solide cu polivinilpirolidonă. Creșterea mai însemnată a vitezei de dizolvare în cazul raportului în greutate de 1:10 ar pleda pentru existența unei forme de energie crescută a substanței medicamentoase în acest caz.

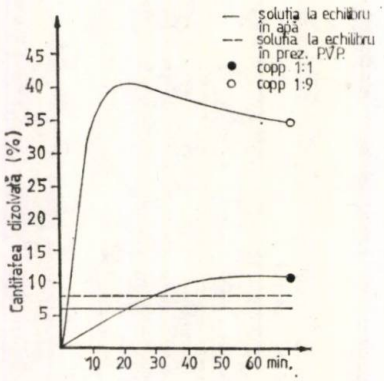
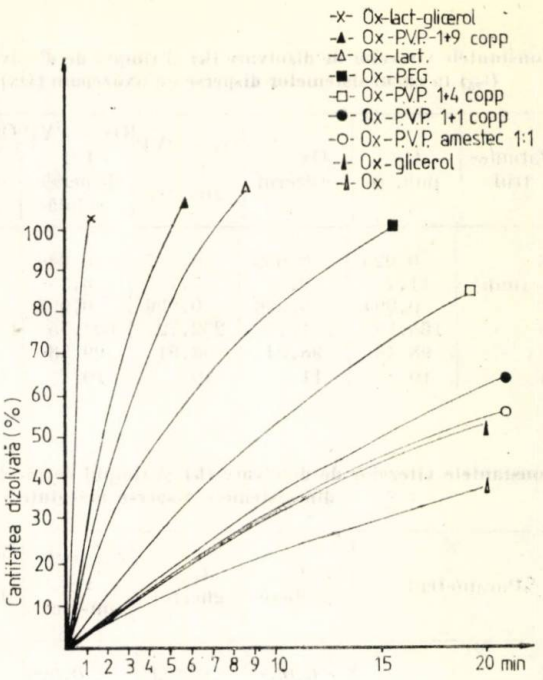


Fig. 2. — Solubilitatea dinamică a oxazepamului din dispersia solidă cu polivinilpirolidonă (PVP), la diferite raporturi în greutate.

În fig. 3, 4 și 5 sînt redate curbele de dizolvare ale oxazepamului din sistemele disperse cercetate în acid clorhidric 0,1 N și ale clordiazepoxidului în apă, respectiv acid clorhidric 0,1 N, în condiții îndepărtate de saturare a mediului de dizolvare. În tabelele II și III sînt redate valorile constantelor vitezelor de dizolvare și indicii statistici pentru oxazepam, respectiv clordiazepoxid, din sistemele cercetate.

Se constată că viteza de dizolvare a oxazepamului ca atare este redusă. Dizolvarea crește moderat la umectarea particulelor (glicerol). Creșterea dizolvării este mai mare în cazul dispersiilor solide, în special cu polivinilpirolidonă, mai ales la creșterea proporției sale în sistemul dispers solid. Dizolvarea crește semnificativ și în cazul triturației cu lactoză, îndeosebi în prezența unui umectant. În cazul clordiazepoxidului toate sistemele se dizolvă rapid în acid clorhidric 0,1 N (fig. 5),

Fig. 3. — Curbele de dizolvare a oxazepamului din diferite sisteme disperse.



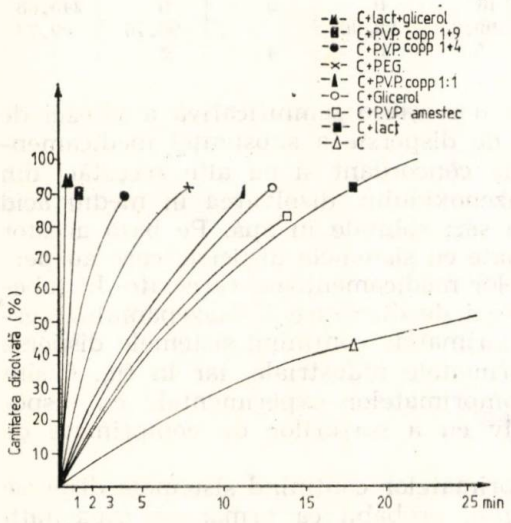


Fig. 4. — Curbele de dizolvare a clordiazepoxidului din diferite sisteme disperse, în apă.

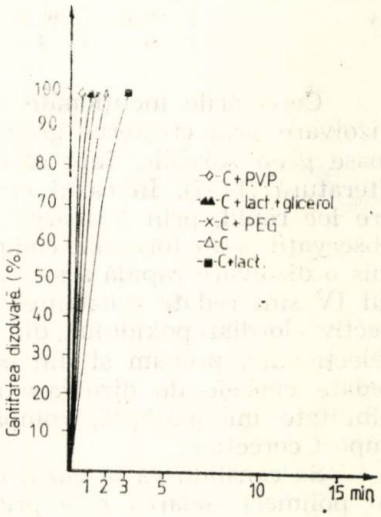


Fig. 5. — Curbele de dizolvare a clordiazepoxidului din diferite sisteme disperse, în acid clorhidric 0,1 N.

în schimb, în apă, comportamentul substanței medicamentoase din sistemele cercetate este similar celui descris pentru oxazepam, din sistemele similare (fig. 4).

Tabelul II

Constantele vitezelor de dizolvare (k) şi timpul de dizolvare a 75% din substanţa medicamentoasă (t_{75}) în cazul sistemelor disperse cu oxazepam (Ox), precum şi indicii statistici calculaţi

Parametrul	Ox pulbere	Ox + glicerol	Ox + PVP 1 :1 amestec	Ox + PVP 1 :1 dispersie solidă	Ox + PVP 1 :4 dispersie solidă	OX+PVP 1 :9 dispersie solidă	Ox+ PEG 1 :9 dispersie solidă	Ox+ lactoză 1 :9 triturat
K	0,025	0,033	0,037	0,046	0,078	0,700	0,177	0,457
t_{75}(min)	11,7	8,7	7,7	6,3	3,7	0,41	1,6	0,63
R	0,994	0,996	0,996	0,998	0,999	0,979	0,997	0,986
F	165,19	271,77	232,72	603,55	1 062	0	217,21	0
Ev	98,46	98,94	98,91	99,58	99,76	87,81	99,15	91,75
n	10	11	10	10	10	4	8	4

Tabelul III

Constantele vitezelor de dizolvare (k) şi timpul de dizolvare 75% (t_{75}) a clordiazepoxidului (C) din sistemele disperse cercetate şi indicii statistici

Parametrul	C pulbere	C+ glicerol	C+PVP 1 :1 amestec	C+PVP 1 :1 dispersie solidă	C+PVP 1 :4 dispersie solidă	C+PEG 1 :9 dispersie solidă	C+ lactoză 1 :9 triturat
K	0,035	0,123	0,099	0,132	0,540	0,311	0,092
t_{75}(min)	8,3	2,3	2,9	2,2	0,53	0,92	3,3
R	0,999	0,999	0,999	0,999	0,991	0,995	0,999
F	277,98	0	1 2 46	0	0	0	245,68
Ev	99,6	99,1	99,95	99,96	—	96,76	99,73
n	6	4	5	5	4	3	4

Cercetările menţionate arată o creştere semnificativă a vitezei de dizolvare prin creşterea gradului de dispersie a substanţei medicamentoase greu solubile, fapt care este concordant şi cu alte cercetări din literatură (1—7). În cazul clordiazepoxidului, dizolvarea în mediu acid are loc rapid, prin formarea unei sări solubile în apă. Pe baza acestor observaţii, s-au formulat comprimate cu sistemele disperse, care au permis o dizolvare rapidă a substanţelor medicamentoase cercetate. În tabelul IV sînt redate constantele vitezei de dizolvare a oxazepamului, respectiv clordiazepoxidului, din comprimatele conţinînd sistemele disperse selecţionate, precum şi din comprimatele industriale, iar în fig. 6 sînt redate curbele de dizolvare a comprimatelor experimentale cu disponibilitate îmbunătăţită, comparativ cu a sorturilor de comprimate de import cercetate.

Se constată că în cazul comprimatelor conţinînd sistemele disperse cu polimeri cedarea este prelungită, probabil ca urmare a capacităţii mari de legare şi a viscozităţii crescute a polimerului, ceea ce le face improprii unei disponibilităţi dorite. În schimb, în cazul comprimatelor obţinute cu triturăţiile substanţelor medicamentoase cu lactoză, la care se mai adaugă şi un umectant, dizolvarea este rapidă, similară cu cea a sorturilor din import. O situaţie similară o prezintă şi comprimatele cu clordiazepoxid preparate în prezenţa acidului tartric.

În concluzie, cercetările efectuate au arătat solubilitatea redusă *in vitro* a oxazepamului şi clordiazepoxidului din comprimatele industriale indigene, comparativ cu sorturile de referinţă cercetate, dar şi

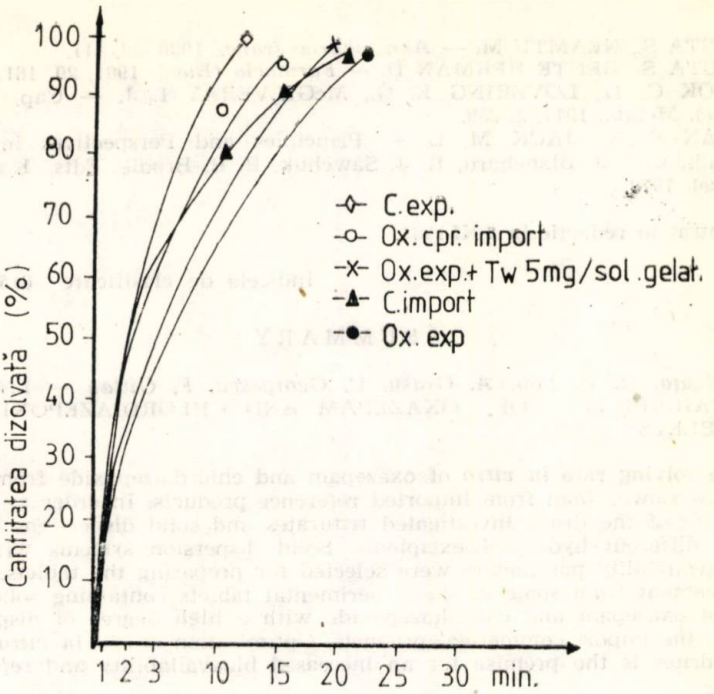


Fig. 6. — Curbele de dizolvare a oxazepamului (Ox) şi clordiazepoxidului (C) din comprimate experimentale optimizate (exp) şi din comprimate de import de referinţă.

Tabelul IV

Constantele vitezelor de dizolvare (k) şi timpul de dizolvare t_{75} a oxazepamului (Ox) şi clordiazepoxidului (C) din comprimate industriale indigene, de import şi experimentale

Parametrul	Adumbran	Oxazepam	Experimentale	Librium	Napoton	Experimentale
k	0,194	0,0085	0,118	0,145	0,048	0,251
t_{75}(min)	1,5	33,8	2,44	1,98	5,95	1,15
R	0,998	0,967	0,988	0,997	0,999	0,995
F	70,77	4,81	0	59,7	419,4	—
n	5	5	4	6	7	3
Ev	99,06	87,04	93,01	98,89	99,6	—

posibilitatea creşterii vitezei de dizolvare prin creşterea gradului de dispersie, utilizînd triturаţii cu lactoză şi unele dispersii solide. Prepararea unor comprimate cu astfel de sisteme disperse a putut realiza o disponibilitate *in vitro*, comparabilă cu a sorturilor de import. Optimizarea disponibilităţi *in vitro* constituie o premisă a unei biodisponibilităţi crescute.

BIBLIOGRAFIE

1. CARVALHO L. S. — *Rev. Port. Farm.*, 1970, 20, 165.
2. RENOZ L. — *J. Pharm. Belg.*, 1971, 26, 166.
3. MARSHALL K. — *Cron. Chim.*, 1969, 23.

4. LEUCUȚA S., NEAMȚU M. — *Ann. pharm. franc.*, 1980, 38, 411.
5. LEUCUȚA S., BENȚE HERMAN D. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, 29, 161.
6. MATTOK G. L., LOVERING E. G., McGILVERAY I. J. — Cap. 6, în *Progr. Drug. Metab.*, 1977, 2, 259.
7. KAPLAN S. A., JACK M. L. — Principles and Perspectives in Drug Bioavailability, J. Blanchard, R. J. Sawchuk, B. B. Brodie, Edts., Karger AG., S, Basel, 1979.

Articol intrat în redacție la 2.XI.1982.

Indicele de clasificare : 615.789—092.254

SUMMARY

S. E. Leucuța, R. D. Pop, A. Grasu, C. Georgescu, F. Gitlan — *IN VITRO* AVAILABILITY OF OXAZEPAM AND CHLORDIAZEPOXIDE FROM TABLETS

The solving rate *in vitro* of oxazepam and chlordiazepoxide from indigenous tablets was slower than from imported reference products. In order to increase the solving rate of the drugs investigated triturates and solid dispersions were prepared with different hydrophil excipients. Solid dispersion systems with increased *in vitro* availability parameters were selected for preparing the tablets. Yielding of the medicament from some of the experimental tablets containing solid dispersion systems of oxazepam and chlordiazepoxide with a high degree of dispersion were similar to the import commercial products. Optimization of the *in vitro* availability of these drugs is the premise for an increased bioavailability and reproducibility.

РЕЗЮМЕ

С. Е. Леукуца, Р. Д. Поп, А. Грасу, К. Джорджеску, Ф. Гытлан — РАСТВОРИМОСТЬ *IN VITRO* ОКСАЗЕПАМА И ХЛОРДИАЗЕПОКСИДА В ТАБЛЕТКАХ

Была изучена скорость растворения *IN VITRO* оксазепама и хлордиазепоксида в румынских и иностранных таблетках. Было констатировано, что растворение медикаментозных веществ имеет место с меньшей скоростью у румынских препаратов. Были подготовлены порошки и твердые дисперсии с различными гидрофильными вяжующими веществами с целью повышения скорости растворения исследуемых медикаментозных веществ. Были отобраны твердые дисперсные системы с повышенными параметрами растворимости *IN VITRO* с целью реализации таблеток. Выделение медикаментозных веществ из некоторых экспериментальных таблеток, содержащих твердые дисперсные системы оксазепама и хлордиазепоксида с высокой степенью дисперсии медикаментозных веществ, одинаково с импортными промышленными продуктами. Оптимизация растворимости этих медикаментов *IN VITRO* является предпосылкой повышенного биовосприятия.

Influenţa unor factori tehnologici asupra stabilităţii acidului acetilsalicilic în comprimate tamponate

S. E. Leucuţa, C. Polinicencu, R. D. Pop

Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a cercetat stabilitatea acidului acetilsalicilic în comprimate experimentale tamponate cu carbonat de calciu, prin utilizarea unui procedeu de îmbătrînire accelerată în condiţii neizoterme, prevederea valabilităţii pentru diferite grade de hidroliză la acid salicilic efectuindu-se conform ecuaţiei lui Arhenius. Dozarea acidului salicilic s-a făcut după extracţia sa din comprimate, printr-o metodă colorimetrică. S-a constatat că hidroliza creşte în cazul granulării pe cale umedă comparativ cu operaţia de granulare prin compactizarea materialului printre valţuri. În acelaşi timp, granularea pe cale uscată prezintă riscul unei hidrolize crescute în cazul aplicării unei forţe excesive de compactizare şi comprimare din cauza creşterii temperaturii, precum şi în cazul utilizării unui carbonat de calciu cu un conţinut de alcalinitate crescută, cît şi cu impurităţi de fier, responsabile de colorarea produsului. Degradarea hidrolitică poate fi accentuată de umiditatea remanentă în comprimat în cazul unei închideri ermetice la condiţionare, ca urmare a unui pH coborît prin prezenţa acidului acetic rezultat din hidroliză. Utilizarea unei tehnologii de preparare care să ţină cont de influenţa acestor factori poate asigura o valabilitate de minimum 2—3 ani a comprimatelor în condiţiile admiterii unei limite maxime de acid salicilic de 3% faţă de conţinutul declarat în acid acetilsalicilic al comprimatelor tamponate.

Acidum acetylsalicylicum
Comprimate
Degradare

Administrarea *per os* a acidului acetilsalicilic poate fi urmată de efecte secundare toxice dintre care cele mai însemnate sînt iritarea tractului gastrointestinal şi producerea de microhemoragii gastrice. Aceste efecte nedorite pot fi reduse semnificativ prin administrarea acidului acetilsalicilic concomitent cu substanţe antiacide (1—3).

Formularea unor comprimate cu acid acetilsalicilic tamponat impune condiţii tehnologice restrictive suplimentare, determinate de instabilitatea crescută a substanţei medicamentoase în prezenţa substanţelor tampon. Fenomenul nedorit cel mai însemnat îl constituie accentuarea gradului de hidroliză a acidului acetilsalicilic, fapt reflectat şi de pre-

vederile riguroase ale farmacopeelor referitoare la limita maximă admisă pentru principalul produs de descompunere, acidul salicilic (4).

Deşi cinetica hidrolizei acidului acetilsalicilic este cunoscută (5), literatura este săracă în date privitoare la influenţa factorilor de formulare asupra stabilităţii sale în prezenţa unor substanţe tampon asociate în comprimate perorale.

În lucrări anterioare, noi am studiat formularea, biodisponibilitatea şi efectul terapeutic al unor comprimate cu acid acetilsalicilic tamponat (5—8). În această lucrare s-a utilizat un test de îmbătrînire accelerată pentru a cerceta stabilitatea comprimatelor experimentale de acid acetilsalicilic tamponat cu carbonat de calciu. S-a precizat perioada de timp în care acidul salicilic rezultat din hidroliză se acumulează pînă la un procent cunoscut, prestabilit, faţă de conţinutul declarat al substanţei medicamentoase. S-a stabilit influenţa unor factori farmacotehnici asupra stabilităţii chimice a acidului acetilsalicilic tamponat : metoda de preparare, calitatea excipienţilor, condiţiile de păstrare a comprimatelor.

MODUL DE LUCRU

Preparatele medicamentoase. Preparatele cercetate au fost comprimate experimentale conţinînd acid acetilsalicilic, 0,500 g, tamponat cu o cantitate stoichiometrică de carbonat de calciu şi un adaos de amidon. Pentru granule s-a utilizat granularea pe cale uscată, efectuată prin compactizarea materialului la trecerea printre două valţuri cilindrice, urmată de mărunţirea foliolei obţinute, precum şi granularea pe cale umedă, în două fracţiuni separate, a componentei acide şi a celei conţinînd carbonatul de calciu, fiecărei porţiuni asociindu-se o parte din amidon. În cazul granulării pe cale uscată s-au folosit două variante : compactizarea amestecului tuturor componentelor, precum şi o variantă mixtă : granularea uscată a componentei acide şi separat granularea pe cale umedă a carbonatului de calciu. În această ultimă variantă s-au adăugat unor fracţiuni separate de granulat acid citric, fosfat disodic şi amestecul acestor aditivi. În procesul granulării umede liantul a fost gelatina, iar ca antiaderent s-a adăugat acid stearic. Foliolele materialului compactizat, precum şi granulatul obţinut pe cale umedă şi uscat la 40—50°C, s-au mărunţit, fracţiunile preparate separat s-au amestecat şi s-au omogenizat împreună cu talcul, după care amestecul s-a comprimat. Comprimarea s-a făcut la o maşină de comprimat cu un singur poanson, cu diametrul de 12 mm.

Influenţa umidităţii relative asupra stabilităţii comprimatelor s-a făcut prin păstrarea unui număr de comprimate introduse individual în vase de cîntărire din sticlă în interiorul unor exicatoare în care s-au realizat cu ajutorul unor soluţii apoase de diferite săruri sau amestecuri de săruri umidităţi relative de 75,80 şi 100%. Exicatoarele s-au păstrat la 20°C ± 1. Periodic s-a scos un număr de comprimate în care s-a dozat acidul salicilic rezultat din hidroliză.

Testul de îmbătrînire accelerată. Un număr suficient de comprimate au fost introduse individual în vase de cîntărire din sticlă şi s-au plasat în diferite termostate menţinute la temperaturile de 40, 50, 60, 70 şi 80°C. La anumite intervale de timp s-a scos un număr de comprimate şi s-a dozat acidul salicilic. Determinările cantitative au ară-

tat acumularea produsului principal de degradare a acidului acetilsalicilic. S-a calculat constanta de viteză a degradării în acid salicilic la temperaturile testate. Logaritmii acestor constante de viteză s-au situat în relație liniară cu inversul temperaturilor Kelvin corespunzătoare, conform postulatului ecuației lui Arrhenius. Acesta a constituit procedeul de prevedere a stabilității, respectiv de stabilire a perioadei de valabilitate la temperatura ambiantă a comprimatelor experimentale cercetate.

Dozarea acidului salicilic din comprimate. O cantitate de comprimate de acid acetilsalicilic tamponate cu carbonat de calciu, corespunzătoare la 0,5 000 g acid acetilsalicilic se extrage cu cloroform (20 ml) prin agitare 2 minute în vas închis. Se filtrează, se măsoară exact 5 ml soluție cloroformică ce se evaporă într-un curent de ser rece. Reziduul se dizolvă în 3 ml alcool 95°, se adaugă 47 ml apă și se filtrează prin filtru uscat. Din filtrat se măsoară 25 ml și se tratează cu 1 ml reactiv feriamoniacal 2%. Citirile se fac după un minut la 525 nm. Valorile extincției se compară cu ale unei scări etalon preparate din 0,0100 g acid salicilic la 100 ml apă. Reactivul se prepară din 2 g alaun feriamoniacal dizolvat în 90 ml apă, se adaugă 6 ml acid azotic 10% și se completează cu apă la 100 ml.

Dozarea acidului acetilsalicilic s-a făcut spectrofotometric în U.V. la 276 nm la un aparat VSU 2-P Zeiss Jena, în etanol 95°.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În tabelul I este redată influența umidității asupra cantității de acid salicilic care rezultă prin hidroliza acidului acetilsalicilic din comprimatele tamponate cu carbonat de calciu. Umiditatea este un factor esențial al hidrolizei care crește cu durata de păstrare și cu creșterea umidității relative. Surprinzător, la umiditatea relativă de 100% fenomenul diminuează. Comprimatele își măresc volumul și dobîndesc o structură poroasă și se colorează în roz. Acest fapt se datorează probabil unui proces de efervescență lentă între granulatul acid și tampon cu degajare de bioxid de carbon, care realizează structura afînată, diminuă contactul componentelor și astfel și hidroliza. Urmele de fier din carbonatul de calciu produc colorarea ca urmare a formării unui complex colorat cu acidul salicilic.

Tabelul I

Influența umidității asupra cantității de acid salicilic (%) care rezultă din comprimatele cu acid acetilsalicilic tamponat cu carbonat de calciu. Conținut inițial de acid salicilic : 0,528%

Timpul determinării	Umiditate relativă 75%	Umiditate relativă 80%	Umiditate relativă 100%
4 zile	0,65	0,93	0,53
7 zile	1,18	1,39	1,00

Prezența substanței tampon, carbonatul de calciu, alături de acidul acetilsalicilic, accentuează hidroliza acestuia (tabelul II). Cu cît alcalinitatea aditivului este mai mare, fie ca impuritate în sortul de carbonat de calciu folosit, fie prin creșterea cantității tamponului, cu atît crește și gradul de hidroliză.

Tabelul II

Influența excesului de alcalinitate a aditivului asupra hidrolizei acidului acetilsalicilic din comprimate tamponate cu carbonat de calciu păstrate la 80 C

Aditivul și calitatea sa	Acid salicilic %		
	La preparare	După 1 zi	După 3 zile
Carbonat de calciu, farmaceutic (Farmacopeea română ed. a IX-a)	0,29	0,79	1,67
Carbonat de calciu, tehnic (alcalinitate dublă)	0,376	1,00	2,20
Carbonat de calciu, farmaceutic, cantitate dublă în comprimat	0,864	2,12	3,83
Carbonat se calciu, farmaceutic + fosfat disodic 2 mg/comprimat	0,28	0,96	3,08

Aceste observații au arătat necesitatea evitării granulării umede, cît și necesitatea adăugării unor stabilizanți ; acidul citric cu rol neutralizant al excesului de alcalinitate și anionul fosforic cu rol complexant al fierului existent ca impuritate în carbonatul de calciu. În tabelul III

Tabelul III

Valorile constantelor de viteză a hidrolizei acidului actilsalicilic din comprimate tamponate cu carbonat de calciu, granulate pe cale umed și uscată, la diferite temperaturi și valabilitatea pentru diferite procente de acid salicilic liber (r = coeficient de corelare liniară)

Modul granulării	t°C	k.10^{-2}	r	ln k	Timpul de valabilitate la 25°C pentru o hidroliză % la acid salicilic de %				
					0,3	1	2	3	10
uscată	60	0,3667	0,999	−5,60	7 zile	23 zile	47 zile	71 zile	0,67 zile
	70	0,2213	0,998	−6,11					
	80	0,9046	0,986	−4,70					
uscată + acid citric					105 zile	351 zile	1,93 ani	2,9 ani	10,1 ani
uscată + acid citric + fosfat disodic					170 zile	1,56 ani	3,14 ani	4,73 ani	16,36 ani
umedă	60	0,0069	0,999	−9,57	14,4 ani	48,3 ani	97 ani	146 ani	506 ani
	70	0,0171	0,997	−8,67					
	80	0,06755	0,999	−7,3					

sînt redate valorile constantelor de viteză a hidrolizei la diferite temperaturi a acidului acetilsalicilic din comprimatele preparate prin granulare uscată sau umedă în prezența unor stabilizanți. Se redă și valabilitatea în funcție de gradul de hidroliză la acid salicilic. În figura 1 este reprezentat grafic logaritmul constantelor de hidroliză în funcție de reciproca temperaturilor absolute pentru aceste date. Se constată o stabilitate bună a comprimatelor în prezența cuplului de stabilizanți : acidul citric și fosfatul disodic. Surprinzătoare s-a dovedit stabilitatea aparent excelentă a acidului acetilsalicilic din comprimatele obținute prin granulare umedă. Explicația acestui rezultat paradoxal s-a găsit în faptul că s-a dozat doar acidul salicilic ca produs al hidrolizei acidului acetilsalicilic. Or, acidul salicilic a suferit un proces de sublimare,

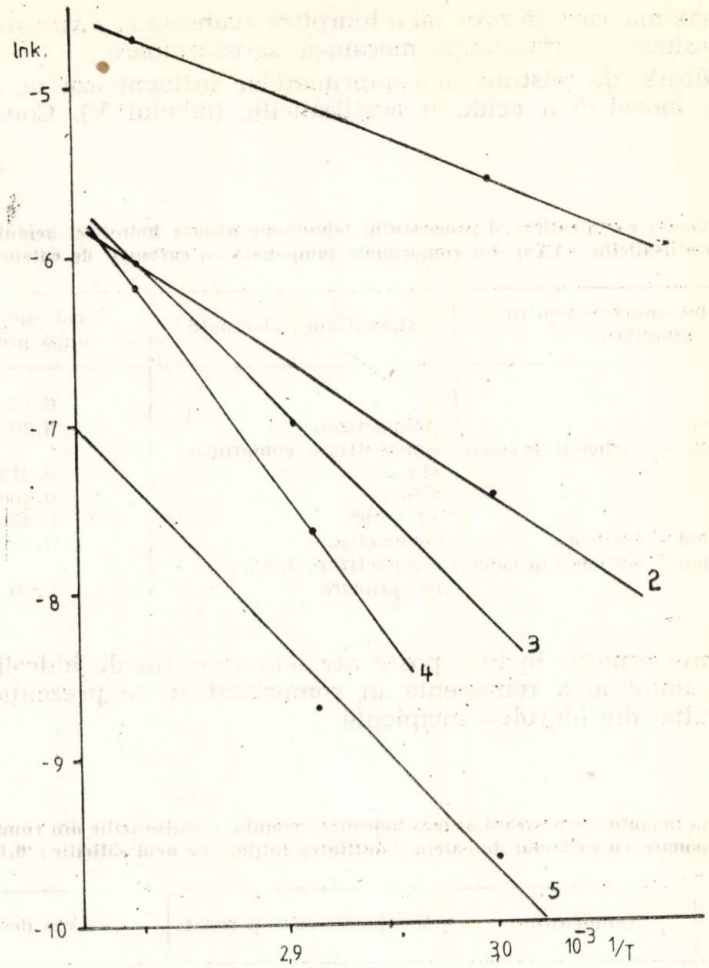


Fig. 1. — Logaritmii constantelor de hidroliză, la diferite temperaturi, a acidului acetilsalicilic din comprimate tamponate cu carbonat de calciu, în funcție de reciproca temperaturii absolute (1 — comprimate fără stabilizanți, obținute prin granulare uscată ; 2 — cu acid citric ; 3 — cu acid fosforic ; 4 — cu fosfat sodic + acid citric ; 5 — prin granulare umedă, cu adaos de acid citric).

nefiind astfel regăsit la dozarea din comprimate. Faptul a fost atestat de prezența de cristale de acid salicilic în flacoanele de comprimate păstrate 1—2 ani, precum și de conținutul în acid acetilsalicilic al acestor comprimate care după un an a fost de cca 95% iar după 2 ani de cca 91%.

Procesul granulării uscate nu este în întregime lipsit de pericolul hidrolizei acidului acetilsalicilic. Excipienții și operațiunile de compactizare și comprimare pot crește conținutul de acid salicilic ca urmare a creșterii temperaturii în timpul operațiilor menționate (tabelul IV). Întrucît forța de comprimare trebuie să asigure și rezistența mecanică necesară comprimatelor, mărimea acesteia va fi un compromis între o

valoare maximă, care să prevină o hidroliză avansată şi o valoare minimă, care să asigure o rezistenţă mecanică satisfăcătoare.

Condiţiile de păstrare a comprimatelor influenţează de asemenea gradul de hidroliză a acidului acetilsalicilic (tabelul V). Condiţionarea

Tabelul IV

Influenţa excipienţilor şi procedeului tehnologic asupra hidrolizei acidului acetilsalicilic (AAS) din comprimate tamponate cu carbonat de calciu

Substanţele asociate pentru granulare	Operaţiunea efectuată	Acid salicilic (%) după preparare
AAS		0,12
AAS + amidon	compactizare	0,20
AAS + amidon + carbonat de calciu	compactizare, comprimare (4 t/cm²)	0,215
Idem	8 t/cm²	0,260
Idem	12 t/cm²	0,43
AAS + amidon + lactoză	compactizare	0,35
AAS + amidon + carbonat de calciu	compactizare dublă şi comprimare	0,80

în recipiente ermetic închise poate accelera procesul de hidroliză determinat de umiditatea remanentă în comprimat şi de prezenţa acidului acetic rezultat din hidroliza incipientă.

Tabelul V

Influenţa modului de păstrare asupra hidrolizei acidului acetilsalicilic din comprimate tamponate cu carbonat de calciu. Cantitatea iniţială de acid salicilic: 0,16%

Durata păstrării	Temperatura	Vas închis cu dop rodat	Vas deschis
3 zile	80°C	5,80	1,03

În concluzie, în tehnologia de preparare a comprimatelor cu acid acetilsalicilic tamponat cu carbonat de calciu există pericolul de accentuare a gradului de hidroliză ca urmare a influenţei unor factori tehnologici necorespunzător aleşi. Evitarea hidrolizei excesive este posibilă prin evitarea umidităţii în timpul preparării şi conservării, utilizarea unui carbon de calciu cu conţinut redus de alcalinitate şi impurităţi de fier, prin evitarea unei forţe de compactizare excesive în procesul granulării pe cale uscată, cît şi al comprimării. În condiţiile respectării acestor cerinţe se poate asigura o valabilitate de minimum 2—3 ani a comprimatelor, admiţînd un grad de hidroliză la acid salicilic de 3% faţă de conţinutul declarat în acid acetilsalicilic al comprimatelor, normă admisă şi de USP (10).

Articol intrat în redacţie la 2.XI.1982

Indice de clasificare : 615.752.34—014.125:615.44

BIBLIOGRAFIE

1. LEONARDS J. R., LEVY G. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, 10, 571.
2. LEONARDS J. R., LEVY G. — *Drug Ther.*, 1972, *2*, 78.
3. LEONARDS J. R., LEVY G. — *J. pharm. Sci.*, 1969, *58*, 1 277.
4. HALDAR A. K., CHEKRAVARTI R. N. — *J. Inst. Chemists*, 1979, *51*, part. IV, 169.
5. EDWARDS L. J. — *Trans. Farad. Soc.*, 1950, *46*, 723.
6. LEUCUȚA S., HASSAN Y. — *Clujul medical*, 1979, *52*, 162.
7. LEUCUȚA S., POLINICENCU C., POP R., VLAICU R., BOJIȚĂ M., CUREA E., BAN I. — Formularea și efectul terapeutic al comprimatelor cu acid acetilsalicilic tamponat : Al II-lea Simpozion al medicamentului românesc, București, aprilie 1981 (volumul lucrărilor, sub tipar).
8. LEUCUȚA S., POP R., KORY M., TOADER S., POLINICENCU C., BOJIȚĂ M. — Formularea și biodisponibilitatea salicilatului din comprimate cu acid acetilsalicilic tamponat : date nepublicate (comunicare la I Simpozion de biofarmacie și farmacocinetică, Cluj-Napoca, iunie 1982).
9. BENTEJAC R. — Prod. Prob. Pharm., 1970, *17*, 57.
10. * * * — United States Pharmacopeea, 20-th ed., Mack Publ. Co., Easton, Pa, 1980.

SUMMARY

S. E. Leucuța, C. Polinicencu, R. D. Popa — THE INFLUENCE OF SOME TECHNOLOGICAL FACTORS ON THE STABILITY OF ACETYLSALICYLIC ACID IN BUFFERED TABLETS

The stability of acetylsalicylic acid in tablets buffered experimentally with calcium carbonate was determined by an accelerated ageing procedure under non-isothermal conditions, prevision of the validity for different degrees of hydrolysis to salicylic acid was based on the equation of Arrhenius. Salicylic acid was determined after extraction from the tablets by a colorimetric method. Hydrolysis increases in case of moist granulation as compared to that obtained by compaction of the material between cylinders. Dry granulation involves the risk of increased hydrolysis when due to excessive compaction or compression the temperature rises, as well as when the calcium carbonate used has a marked alkalinity or contains iron impurities, responsible for colouring of the product. Hydrolytic degradation may be accentuated by the residual humidity in the tablet in case of airtight closing during conditioning, consequent to a pH lowered by the presence of acetic acid resulting from hidrolysis. Utilization of a technology keeping account of the influence of these factors may insure validity of the tablets for at least 2--3 years when a maximum 3% salicylic acid limit is admitted with regard to the declared acetylsalicylic acid content of the buffered tablets.

РЕЗЮМЕ

С. Е. Леукуца, К. Полинчченку, Р. Д. Попа — ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА УСТОЙЧИВОСТЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ТАМПОНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТКАХ

Была исследована устойчивость ацетилсалициловой кислоты в экспериментальных таблетках, тампонированных углекислым кальцием, путем использования метода убыстренного устарения в неизотермических условиях; установление годности для различных степеней гидролиза у салициловой кислоты осуществилось соответственно уравнению Аррхения. Дозировка салициловой кислоты была реализована после

ее экстракции из таблеток колориметрическим методом. Было констатировано, что гидролиз растет в случае гранулирования влажным путем в сравнении с гранулированием путем компактизации материала путем вальцевания. В то же время сухое гранулирование представляет риск завышенного гидролиза в случае применения исключительной силы компактизации и сжимания из-за роста температуры, а также в случае использования углекислого кальция с повышенной степенью щелочности, а также с примесями железа, из-за которых продукт получает окраску. Гидролитическое деградирование может усиливаться из-за сохраняющейся в таблетке влажности в случае герметической закупорки при кондиционировании, в результате пониженного pH из-за присутствия уксусной кислоты, результирующей из гидролиза. Использование технологии препарирования при учете влияния этих факторов может обеспечить по крайней мере 2—3 года действия таблеток в условиях допущения максимального лимита салициловой кислоты в 3% против известного содержания ацетилсалициловой кислоты в тампонированных таблетках.

RECTIFICARE

În revista „Farmacia" 3/1983 la articolul „Iridoidele" autori Klara Buzogany şi Viorica Cucu — locul de muncă este I.M.F. Cluj-Napoca şi nu I.M.F. Tg. Mureş, cum a apărut în revistă.

Sinteza şi studiul spectral al unor noi derivaţi din clasa as-triazinelor condensate cu nucleu chinolinic

L. Albert, Floarea Ispas, Ilona Antal

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Tg. Mureş

As-triazinele reprezintă o clasă de compuşi heterociclici cu acţiune biologică marcantă, ca de pildă 3-mercapto-6-alchil-as-triazin-5-olul şi 6-alchil-as-triazin-3,5-diolul, cunoscute ca medicamente antivirotice (1), iar derivaţii pirimidino-[5,4c]-as-triazinei-fervenulina şi toxoflavina sînt utilizaţi ca antibiotice (2—4). Cercetări recente au dus la sinteza unor derivaţi as-triazinici analogi ai bazelor purinice şi la rezultate remarcabile privind acţiunea lor la nivelul celular (5—7). Sînt intens studiate as-triazinele condensate cu diferite heterocicluri, care în poziţiile de anelare nu conţin atomi de azot (8—11). Dintre aceşti compuşi as-triazinele condensate cu nucleu chinolinic reprezintă un domeniu nou, primii derivaţi ai clasei fiind sintetizaţi abia în 1976 (12). Testarea acţiunii antiinflamatoare şi bacteriostatice a acestor compuşi a condus la rezultate pozitive, deschizînd perspectiva utilizării lor terapeutice (13).

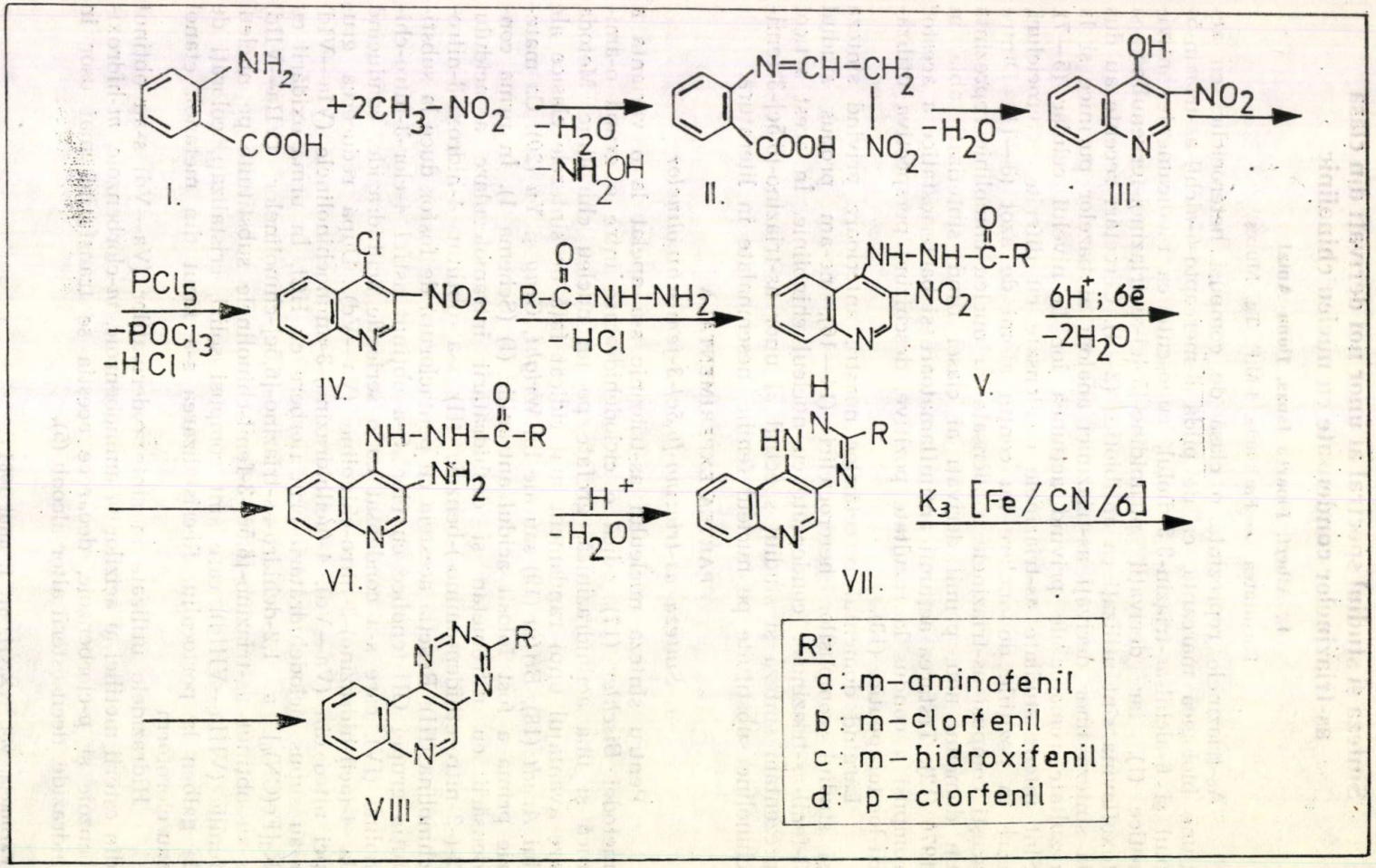
Lărgind domeniul cercetărilor noastre anterioare privind sinteza şi studiul compuşilor heterociclici (14—16), ne-am propus studiul 3-fenil-as-triazinelor condensate cu nucleul chinolinic. În acest articol prezentăm sinteza şi studiul spectral al unor as-triazino-[6,5c]-3-fenil-chinoline substituite pe nucleul fenilic, nesemnalate în literatură.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. *Sinteza as-triazino-[6,5c]-3-fenil-chinolinelor*

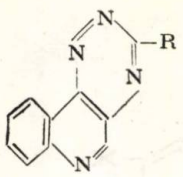
Pentru sinteza nucleului as-triazinic s-a apelat la o variantă a metodei *Bischler* (17), adică o ciclodehidratare între o grupă o-aminică şi una acilhidrazinică, grefate pe un nucleu chinolinic. Metoda are avantajul unui randament mai ridicat faţă de sintezele clasice ale lui *Arndt* (18), *Biffin* (19) sau ale lui *Wright, Gray* şi *Yu* (20). Ca materie primă a fost folosit acidul antranilic (I) (Schema 1). În urma condensării cu nitrometan şi deshidratării intramoleculare a acidului 2-(-β-nitro-etiliden-amino-)-benzoic (II) s-a obţinut 4-hidroxi-3-nitro-chinolina (III). Reacţia acesteia cu pentaclorură de fosfor duce la substituţia grupei OH-fenolice cu clor. S-a obţinut astfel 4-clor-3-nitro-chinolina (IV), care s-a condensat cu o serie de acilhidrazide, conducînd la 4-(acil-hidrazino)-3-nitro-chinoline (Va—Vd). După reducerea grupei nitro din (Va—Vd), 4-(acilhidrazino)-3-aminochinolinele (VIa—VId) s-au supus ciclodehidratării prin fierbere cu HCl. În urma oxidării cu $K_3[Fe(CN)_6]$ a 1,2-dehidro-as-triazino-[6,5c]-chinolinelor (VIIa—VIId) s-au obţinut as-triazino-[6,5c]-3-fenil-chinolinele substituite pe nucleul fenilic (VIIIa—VIIId), care sînt compuşi solizi, cristalizaţi, coloraţi de la galben la portocaliu. Recristalizarea s-a făcut din metanol, etanol sau cloroform.

Hidrazidele utilizate în sinteza derivaţilor (Va—Vd) s-au obţinut din esterii metilici ai acizilor *m*-aminobenzoic, *m*-clorbenzoic, *m*-hidroxi-benzoic şi *p*-clorbenzoic, deoarece aceştia se transformă mai uşor în hidrazide, decît esterii altor alcooli (5).


NH2
COOH
+2CH3-NO2
-H2O
-NH2OH
I.
N=CH-CH2
NO2
COOH
II.
-H2O
OH
NO2
N
III.
PCl5
-POCl3
-HCl
Cl
NO2
N
IV.
O
R-C-NH-NH2
-HCl
NH-NH-C-R
NO2
N
V.
6H+; 6ē
-2H2O
NH-NH-C-R
NH2
N
VI.
H+
-H2O
H
N
HN
R
N
VII.
K3 [Fe/CN/6]
N
N
R
N
N
VIII.
R:
a: m-aminofenil
b: m-clorfenil
c: m-hidroxifenil
d: p-clorfenil

Schema 1

Tabelul 1



Nr. crt.	R	Formula molec.	Masa molec.	P.T. °C	Analiza elementară Calculat/Găsit			
					C%	H%	N%	Randament %
1	m-aminofenil	$C_{16}H_{11}N_5$	337	243	70,30 70,50	4,06 4,00	25,64 25,58	92
2	m-clorfenil	$C_{17}H_9N_4Cl$	356,5	251	71,81 71,50	3,02 2,83	15,70 15,85	83
3	m-hidroxi-fenil	$C_{16}H_{10}N_4O$	338	217	70,06 69,87	3,68 2,95	20,43 20,37	78
4	p-clorfenil	$C_{16}H_9N_4Cl$	356,5	237	71,81 71,40	3,02 2,87	15,70 15,30	83

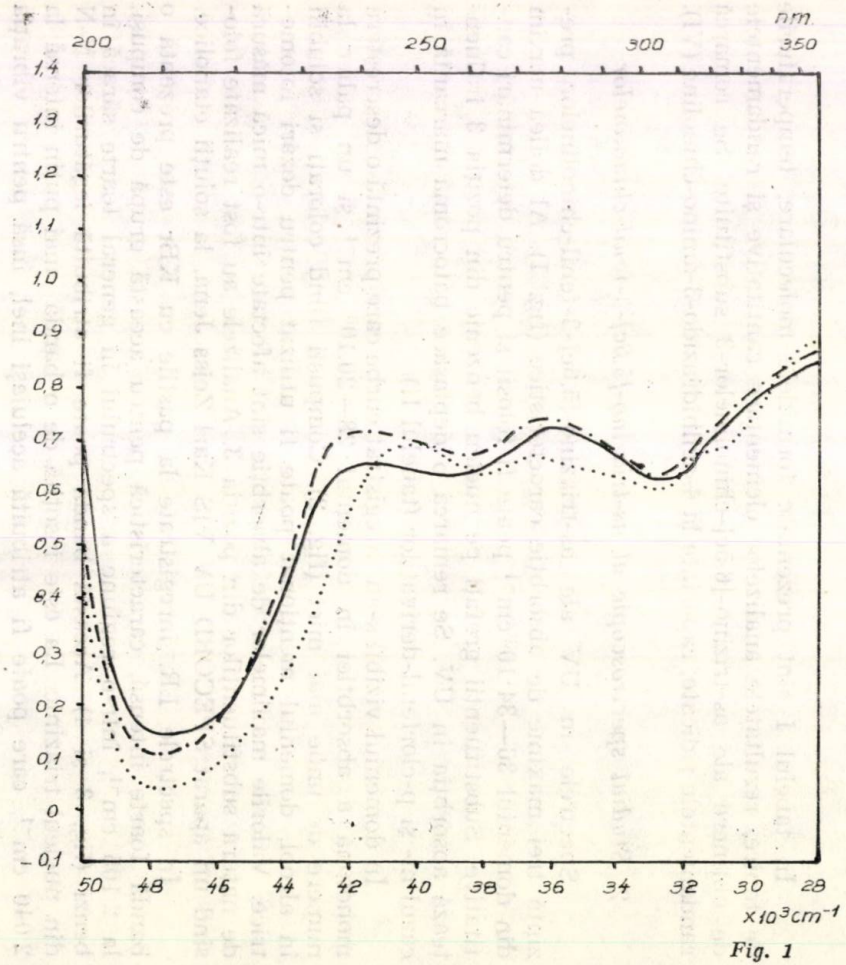
În tabelul I sînt prezentate formulele moleculare, temperaturile de topire, rezultatele analizelor elementare cantitative şi randamentele de obţinere ale as-trizino-[6,5c]-chinolinelor-3 substituite. Se remarcă randamentele ridicate, raportate la 4-acilhidrazido-3-amino-chinoline (VI).

2. *Studiul spectroscopic al as-triazino-[5,6c]-3-fenil-chinolinelor*

Spectrele în UV ale as-triazino-[5,6c]-3-fenil-chinolinelor prezintă trei maxime de absorbţie caracteristice (fig. 1). Al doilea maxim din domeniul 36—$34 \cdot 10^3$ cm^{-1} poate fi folosit şi pentru determinări cantitative. Substituenţii grefaţi pe nucleu benzenic din poziţia 3 influenţează absorbţia în UV. Se remarcă o deplasare batocromă marcantă în cazul m- şi p-clorfenil-derivaţilor (tabelul II).

În domeniul vizibil s-au înregistrat curbe care prezintă o descreştere monotonă a absorbţiei în domeniul 28—20.10^3 cm^{-1} şi un palier la numere de unde mai mici (fig. 2). Compuşii fiind coloraţi şi solubili în alcool, domeniul menţionat poate fi utilizat pentru dozări fotometrice. Valorile maximelor de absorbţie sînt afectate într-o mică măsură de natura substituenţilor din poziţia 3. Analizele au fost realizate folosind un aparat SPECORD UV VIS Karl Zeiss Jena, la soluţii etanolice.

În spectrele I.R. înregistrate la pastile cu KBr este prezentă o bandă foarte intensă, caracteristică pentru această grupă de compuşi, la 2 105 cm^{-1}, într-o regiune a spectrului în general foarte săracă în benzi (fig. 3 şi 4). Această bandă poate fi atribuită legăturilor N-N din nucleul triazinic. Ea este însoţită de o bandă mai puţin intensă la 2 040 cm^{-1}, care poate fi atribuită aceluiaşi inel, însă pentru vibraţia


nm
200
250
300
350
1,4
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
-0,1
50
48
46
44
42
40
38
36
34
32
30
28
x10³cm⁻¹

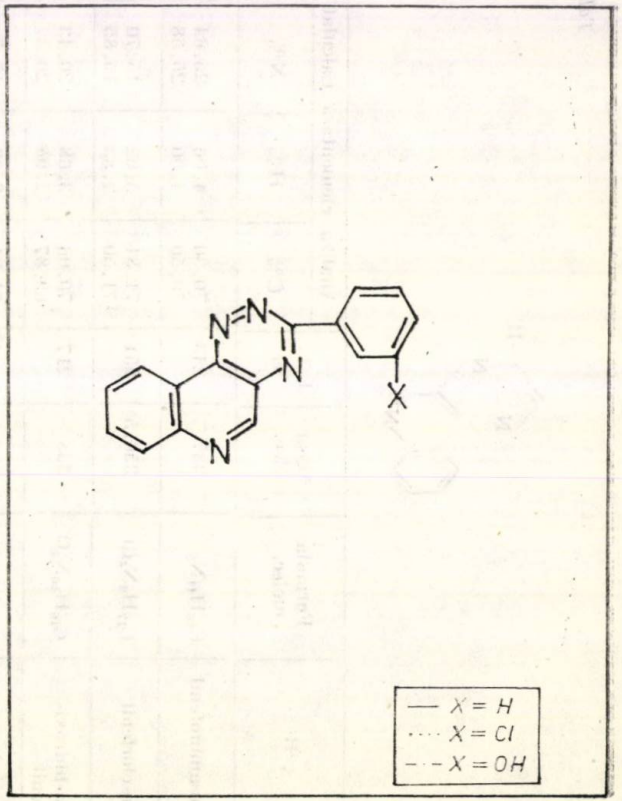
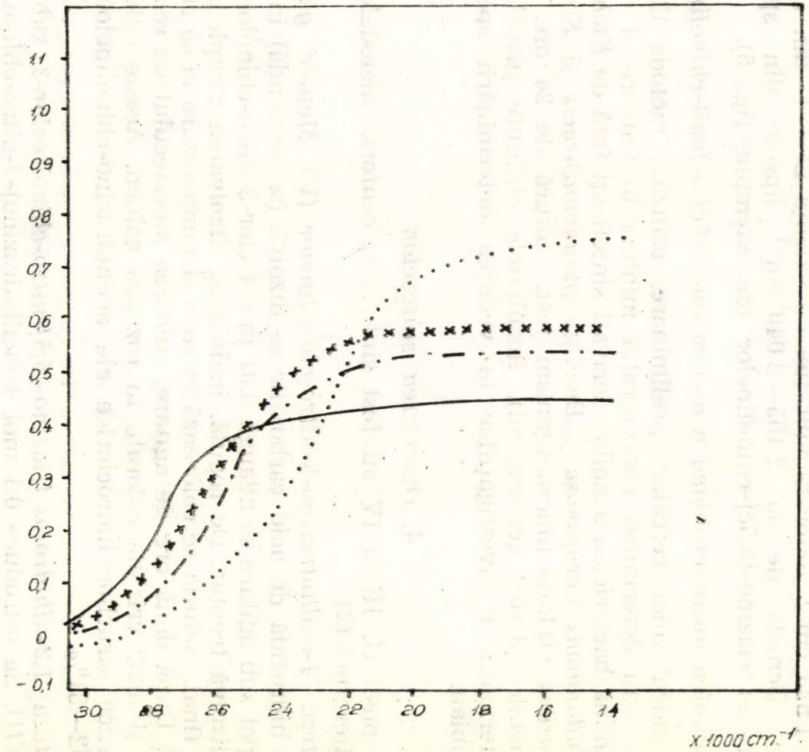

N=N
N
N
X
X = H
X = Cl
X = OH

Fig. 1


1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
- 0,1
30
28
26
24
22
20
18
16
14
x 1000 cm⁻¹

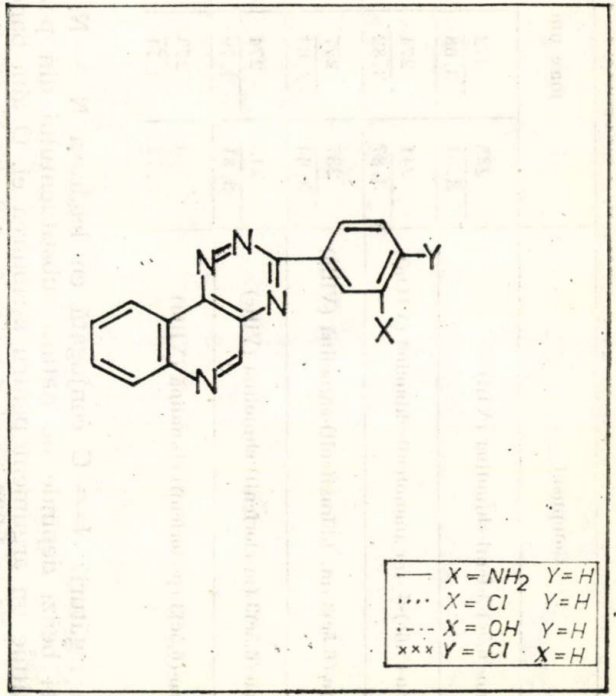

N
N
N
N
Y
X
X = NH2 Y = H
X = Cl Y = H
X = OH Y = H
Y = Cl X = H

Fig. 2

Tabelul 11

Nr. crt.	Compusul	max nm		
1	as-triazino-(6,5c)-3-fenil-chinolină (VIII)	235 3,61	272 3,68	30,5 3,65
2	as-triazino-(5,6c)-3 -(m-aminofenil-chinolină (VIIIa)	241 3,87	274 3,82	318 3,80
3	as-triazino-(6,5c)3-(m. hidroxifenil)-chinolină (VIIIa)	237 3,64	277 3,64	304 3,61
4	as-triazino-(6,5c)3-(m-clorfenil)-chinolină (VIIIc)	245 3,81	274 3,79	301 3,80
5	as-triazino-(6,5c)3-(p-clorfenil)-chinolină (VIIId)	250 3,72	273 3,74	314 3,74

de valenţă a legăturii N=C conjugată cu legătura N=N. Intensitatea acestei benzi depinde de natura substituentului din poziţia 3, fapt ce constituie un argument pentru atribuirea ei. O altă bandă mai puţin intensă se află la 1 030 cm^{-1} şi poate fi atribuită legăturii N=C din nucleul chinolinic. Spectrele se caracterizează şi prin prezenţa benzii de la 1 595 cm^{-1}, datorată vibraţiei de valenţă C=C din nucleele aromatice. Benzile de la 2 105—2 040 cm^{-1} lipsesc din spectrele 1,2-dihidro-as-triazino-[6,5c]-chinolinelor (de exemplu fig. 5).

3. *Activitatea antimicrobiană a as-triazino-[5,6c]-3-fenil-chinolinelor*

În cadrul unor cercetări preliminare, utilizind metoda diluţiilor succesive, s-au determinat concentraţia minimă inhibitoare şi concentraţia minimă bactericidă a noilor derivaţi sintetizaţi faţă de *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus pseudoanthracis* şi *Staphylococcus aureus Oxford* (microorganism test, cultură de 24 ore, numărul germenilor $9 \cdot 10^{10}$ germeni/ml). Rezultatele obţinute justifică lărgirea ulterioară a investigaţiilor în vederea determinării spectruiui antimicrobian.

4. *Descrierea sintezelor*

Compuşii II, III şi IV au fost sintetizaţi conform metodelor descrise în literatură (21).

Sinteza 4-acilhidrazino-3-nitro-chinolinelor (V). Metodă generală. 0,01 mol hidrozidă de acid carboxilic se dizolvă (se suspendă) în 20 ml etanol, apoi sub agitare se adaugă 0,01 mol 4-clor-3-nitro-chinolonă (IV), care se dizolvă treptat. De regulă, înainte de dizolvarea completă apare produsul final : soluţia se colorează în roşu şi temperatura ei se ridică la 30—35°C. După două ore de agitare, culoarea amestecului de reacţie se deschide şi apar cristale colorate în roz sau galben. Aceste culori sînt caracteristice sărurilor hidroclorice ale acilhidrazino-chinolinelor. Randament 62—81%.

Sinteza 1,2-dihidro-as-triazino-[6,5]-nitro-chinolinelor-3 substituite (IV) şi (VII). Se introduce 0,1 mol 4-(acilhidrazino)-3-nitro-chinolină (V)

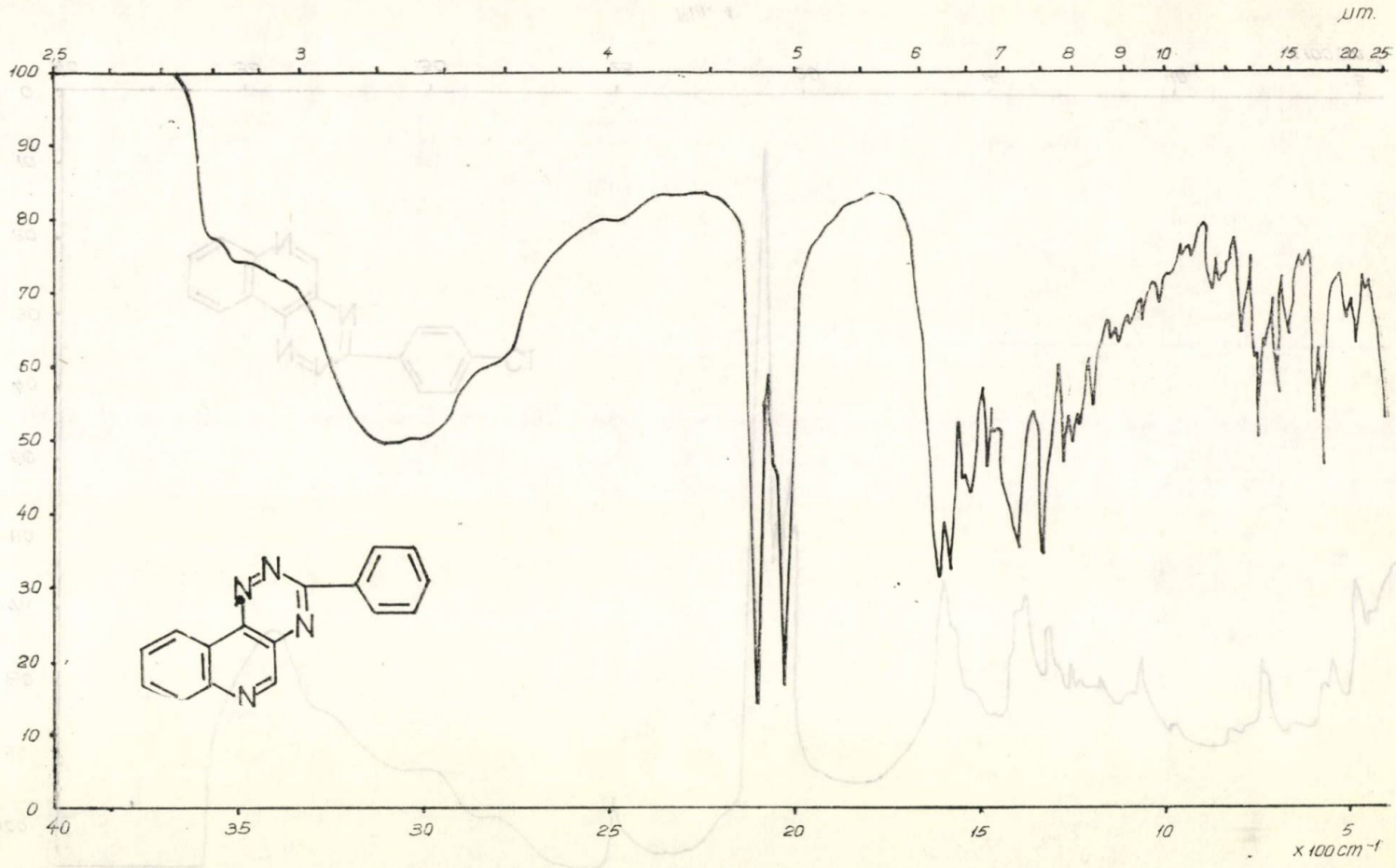

μm.
2,5
3
4
5
6
7
8
9
10
15
20
25
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
40
35
30
25
20
15
10
5
x 100 cm⁻¹

Fig. 3

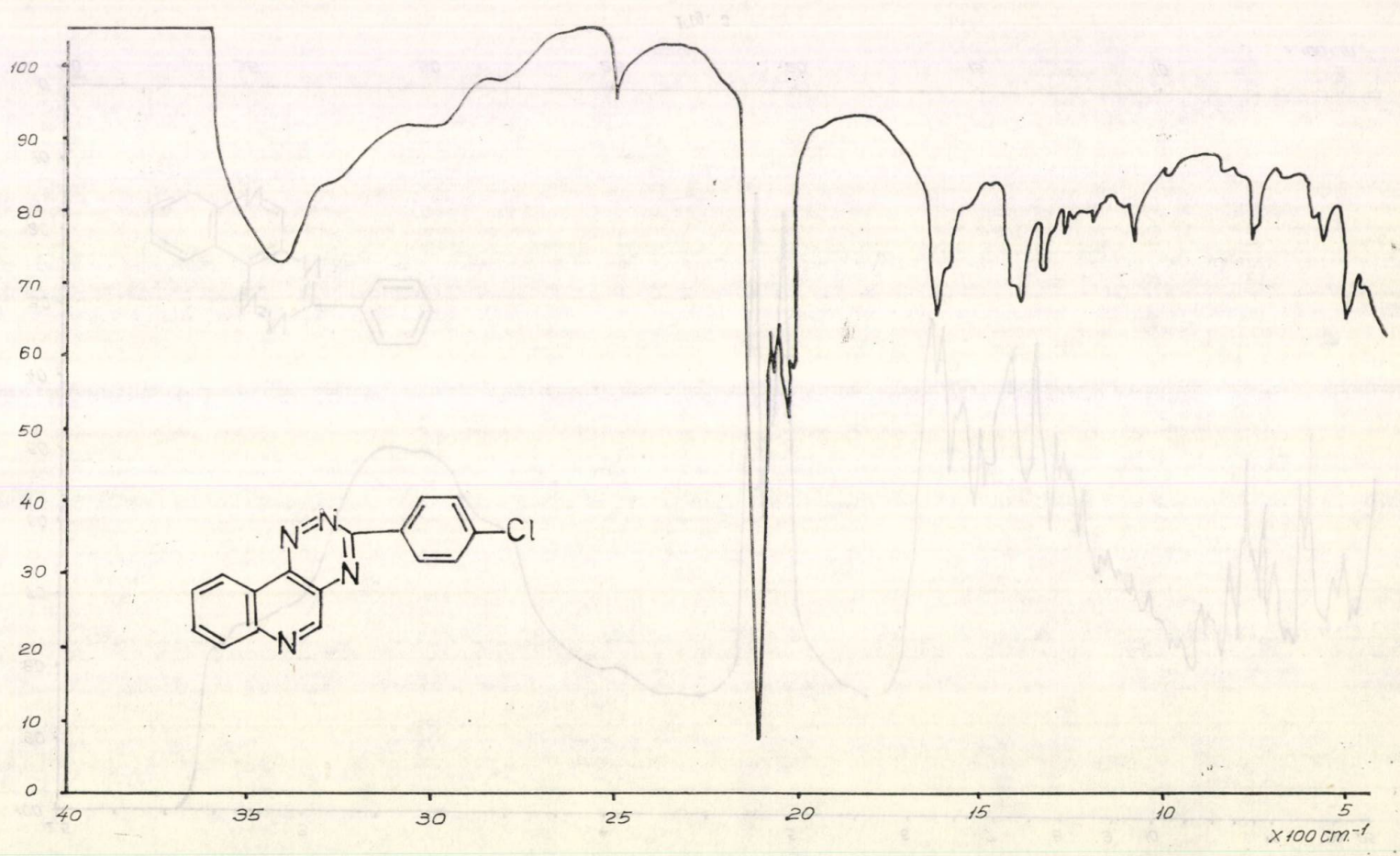

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
40
35
30
25
20
15
10
5
X 100 cm⁻¹
N
N
N
N
Cl

Fig. 4

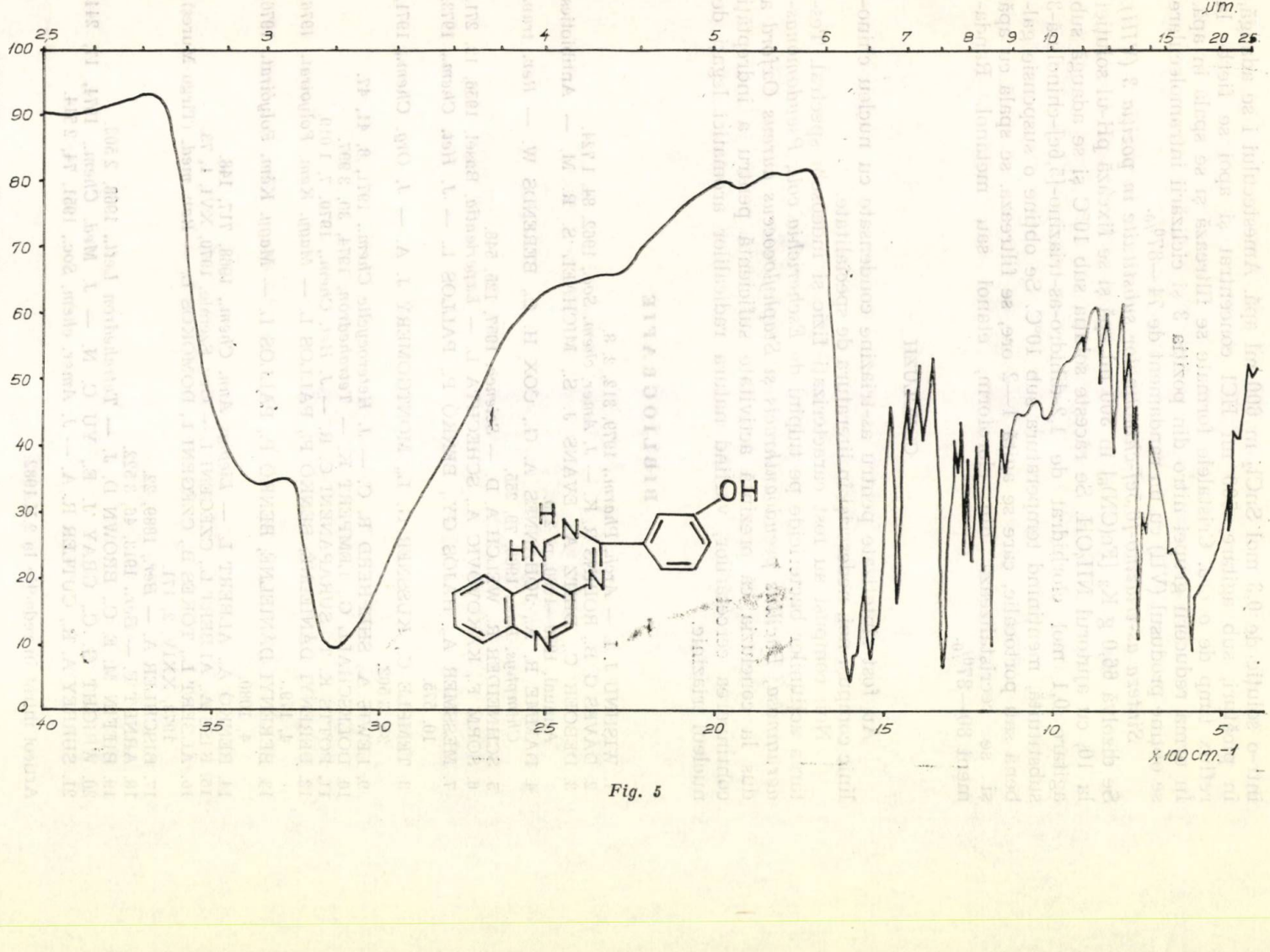

μm.
2,5
3
4
5
6
7
8
9
10
15
20
25
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
40
35
30
25
20
15
10
5
X 100 cm.⁻¹
OH
H
N
HN
N
N

Fig. 5

într-o soluție de 0,3 mol $SnCl_2$ în 600 ml apă. Amestecului i se adaugă, în picături, sub agitare, 500 ml HCl concentrat și apoi se fierbe la reflux timp de o oră. Cristalele formate se filtrează și se spală în apă. În urma reducerii grupei nitro din poziția 3 și ciclizării intramoleculare se obține produsul (VII) cu un randament de 74—87%.

Sinteza as-triazino-[6,5c]-chinolinelor substituite în poziția 3 (VIII). Se dizolvă 66,0 g K_3 $[Fe(CN)_6]$ în 300 ml apă și se fixează pH-ul soluției la 10, cu ajutorul NH_4OH. Se răcește soluția sub 10°C și se adaugă sub agitare 0,1 mol clorhidrat de 1,2-dihidro-as-triazino-[5,6c]-chinolină-3 substituită, menținînd temperatura sub 10°C. Se obține o suspensie galbenă sau portocalie, care se agită 1—2 ore, se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din cloroform, etanol sau metanol. Randament 80—87%.

CONCLUZII

Au fost sintetizate pentru as-triazine condensate cu nucleu chinolinic compuși noi, nedescriși în literatura de specialitate.

Noii compuși au fost caracterizați fizic și îndeosebi spectral. Testarea acțiunilor bactericide pe tulpini de *Escherichia coli, Pseudomonas-aeruginosa, Bacillus pseudoanthracis* și *Staphylococcus aureus Oxford* a dus la concluzia că prezintă activitate suficientă pentru a îndreptăți continuarea cercetărilor, variind natura radicalilor aromatici legați de nucleul triazinic.

BIBLIOGRAFIE

1. WISHNU J. I. — *Arch. Pharm.*, 1979, 312, 2, 8.
2. DAVES G. B., ROBINS R. K. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1962, 84, 1 724.
3. DEBOER C., DIETZ A., EVANS J. S., MICHAEL S. R. M. — Antibiotics Annual, 1959—1960, p. 220.
4. DAMME R. A., JOHANNES A. G., COX H. C., BERENDS W. — *Rev. trav. Chimphys. Bas.*, 1960, 79, 255.
5. SCHNEIDER R., WELCH A. D. — *Science*, 1957, 125, 548.
6. SORM F., KAKOVOVIC A., SCHECHTA L. — *Experientia*, Basel, 1956, 12, 271.
7. MESSMER A., HAJÖS GY., BENKÖ P., PALLOS L. — *J. Het. Chem.*, 1973, 10, 575.
8. TEMPLE C., KUSSNER G. L., MONTGOMERY J. A. — *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 3 502.
9. LEWIS A., SHEPHERD R. C. — *J. Heterocyclic Chem.*, 1971, 8, 41, 47.
10. DOLESCHALL G., LEMPERT K. — *Tetrahedron*, 1974, 30, 3 997.
11. POTTS K. T., SURAPANENI C. R. — *J. Het. Chem.*, 1970, 7, 1 019.
12. BERÉNYI DÁNIELNÉ, BENKÖ P., PALLOS L. — *Magy. Kem. Folyoirat.*, 1976, 4, 179.
13. BERÉNYI DÁNIELNÉ, BENKÖ P., PALLOS L. — *Magy. Kém. Folyóirat.*, 1976, 4, 1980.
14. BENKÖ A., ALBERT L. — *Liebigs Ann. Chem.*, 1968, 717, 148.
15. KISS A., ALBERT L., CZÉGENI I. — Orv. Szemle, 1970, XVI, 1, 73.
16. ALBERT L., TÖKÉS B., CZÉGENI I., DOMOKOS L. — *Rev. med.* (Tîrgu-Mureș), 1978, XXIV, 2, 171.
17. BISCHLER A. — *Ber.*, 1889, 22.
18. ARNDT F. — *Ber.*, 1913, 46, 3 522.
19. BIFFIN M. E. C., BROWN D. J. — *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2 503.
20. WRIGHT G. C., GRAY J. E., YU C. N. — *J. Med. Chem.*, 1974, 17, 244.
21. SURREY A. R., CUTLER R. A. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1951, 74, 2 514.

Articol intrat în redacție la 2.X.1982.

Indicele de clasificare : 615.756.2

Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Tioureide ale acidului 2,6 — dimetoxibenzoic. Nota IX

Al. Missir, V. Zota, Jeana Soare, Ileana Chiriță

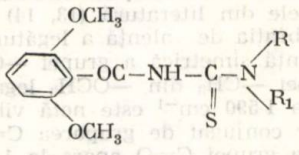
Facultatea de Farmacie, I.M.F., București

REZUMAT *Au fost preparate noi tioureide ale acidului 2,6-dimetoxibenzoic, aplicîndu-se, dintre variantele de lucru încercate, varianta cea mai favorabilă din punct de vedere al randamentului.*

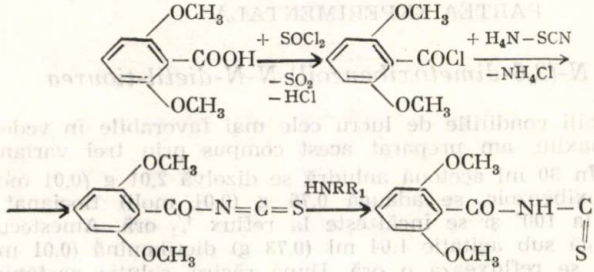
Tiouree

Derivații acizilor alcoxibenzoici au constituit o temă frecvent abordată în cercetările noastre din ultima perioadă. În notele anterioare am descris sinteza unor tioureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic (1—4) și ale acidului 3, 4, 5-trietoxibenzoic (5—7) și au fost menționate rezultatele testărilor farmacodinamice preliminare efectuate asupra acestora (8—10). Datorită faptului că la unele dintre tioureidele testate au fost puse în evidență efecte de scădere a metabolismului bazal și hipocolesterolemiante, am extins aceste cercetări și la acidul 2,6-dimetilbenzoic.

Lucrarea de față se referă la sinteza a 10 tioureide (I—X) menționate în tabelul I, care corespunde formulei generale :



Pentru obținerea acestor compuși am aplicat metoda menționată de noi în lucrările anterioare, care constă în condensarea unui acil-izotiocianat cu diverse amine alifatice sau aromatice, mediul de reacție fiind acetona anhidră (11—12). În cazul nostru 2, 6-dimetoxibenzoil-izotiocianatul necesar a fost obținut din clorura acidului respectiv și tiocianat de amoniu, după care, fără izolare prealabilă, a fost condensat cu amine alifatice ; clorura acidului rezultă prin clorurarea acidului 2, 6-dimetoxibenzoic cu clorură de tionil, schema generală de sinteză fiind :



Unele date referitoare la structura noilor compuși și rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor, încadrate în limitele erorilor admise, și care au verificat constituția chimică dedusă prin sinteză, sînt specificate în tabelul I.

Tabelul I

Număr compus	R	R_1	Formula moleculară / Greutate moleculară	Determinare cantitativă C % t/e	H % t/e	N % t/e	S % t/e
I	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	$C_{14}H_{20}O_3N_2S$	56,68	6,75	9,45	10,80
			296,38	56,45	6,52	9,36	10,95
II	$-C_3H_2$.n	H	$C_{13}H_{18}N_2O_3S$	55,25	6,38	9,92	11,33
			282,35	55,40	6,62	9,70	11,48
III	$-C_3H_7$.izo	H	$C_{13}H_{18}N_2O_3S$	55,25	6,38	9,92	11,33
			282,35	55,42	6,55	9,81	11,12
IV	$-C_3H_7$.n	$-C_3H_7$.n	$C_{16}H_{24}N_2O_3S$	59,18	7,40	8,63	9,86
			324,43	59,03	7,56	8,42	9,72
V	$-C_4H_9$.n	H	$C_{14}H_{20}N_2O_3S$	56,68	6,75	9,45	10,80
			296,38	56,51	6,62	9,52	10,63
VI	$-C_4H_9$.izo	H	$C_{14}H_{20}N_2O_3S$	56,68	6,75	9,45	10,80
			296,38	56,53	6,63	9,36	10,68
VII	$-C_6H_{11}$	H	$C_{16}H_{22}N_2O_3S$	59,55	6,82	8,68	9,92
			322,42	59,72	6,65	8,50	9,89
VIII	$-CH_2C_6H_5$	H	$C_{17}H_{18}N_2O_3S$	61,75	5,45	8,47	9,69
			330,39	61,86	5,36	8,70	6,65
IX	$-CH_2C_6H_5$	$-CH_2C_6H_5$	$C_{24}H_{24}N_2O_3S$	68,49	5,71	6,66	7,61
			420,51	68,56	5,62	6,45	7,64
X	$-CH_2CH_2C_6H_5$	H	$C_{18}H_{20}N_2O_3S$	62,71	5,81	8,13	9,29
			344,42	62,85	5,63	8,28	9.36
	t=teoretic e=experimental						

Confirmarea structurii a fost făcută prin analiza spectrofotometrică în infraroșu. În concordanță cu datele din literatură (13, 14) în spectrograma compusului I a fost pusă în evidență vibrația de valență a legăturii N—H amidă secundară la 3 210 cm^{-1}. Vibrația de valență simetrică a grupei $—CH_2—$, suprapusă cu vibrația de valență simetrică a grupei $—CH_3$ din $—OCH_3$ legat de nucleu aromatic apare la 2 860 cm^{-1}, în timp ce la 1 590 cm^{-1} este netă vibrația de valență a legăturii C—C dintr-un inel aromatic conjugat de gruparea C=O. Banda amidă I caracteristică vibrației de valență a grupei C=O apare la 1 685^{-1}, iar banda tioamidă C datorită vibrației legăturii C—S la 775 cm^{-1}. Structura eterică a fost caracterizată prin frecvența grupei $—OCH_3$ din metil-eteri la 1 070 cm^{-1} și vibrația de întindere simetrică a legăturii C—O—C aromatică la 1 010 cm^{-1}. Prezența nucleului benzenic a fost pusă în evidență de benzile de la 1 070 cm^{-1} și 790 cm^{-1} specifice vibrației de deformare în plan, respectiv în afara planului, a legăturii C—H din nucleul benzenic 1, 2, 3-trisubstituit.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N-N-dietil-tiourea

Pentru a stabili condițiile de lucru cele mai favorabile în vederea obținerii unui randament maxim, am preparat acest compus prin trei variante de lucru.

Varianta I: În 30 ml acetonă anhidră se dizolvă 2,01 g (0,01 moli) clorură a acidului 2, 6-dimetoxibenzoic, se adaugă 0,76 g (0,01 moli) tiocianat de amoniu, uscat în prealabil la 100° și se încălzește la reflux ½ oră. Amestecul de reacție se răcește, se adaugă sub agitație 1,04 ml (0,73 g) dietilamină (0,01 moli) în 5 ml acetonă anhidră și se refluxează o oră. După răcire, soluția acetonică se toarnă peste 500 ml apă. Produsul format se separă prin filtrare și se usucă; rezultă 1,30 g produs brut, din care, prin recristalizare din alcool propilic normal, se separă

0,50 g (rdt = 16,89%) microcristale albe, strălucitoare, pt.=130°, solubile la rece în alcool metilic, acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO şi la cald în alcool propilic normal şi alcool izopropilic.

Varianta II : Se prepară în mod asemănător, în aceleaşi condiţii şi cu aceleaşi cantităţi de reactanţi, izotiocianatul de 2, 6-dimetoxi-benzoil ; condensarea cu dietilamină se face prin picurarea lentă (15 minute), a soluţiei acesteia în 10 ml acetonă anhidră, după care se încălzeşte o oră. Rezultă 1,40 g substanţă brută şi 1,13 g (rdt. = 38,85%) produs pur cu pt. menţionat.

Varianta III : În această variantă, după adăugarea aminei prin picurare, am lăsat amestecul de reacţie la temperatura camerei, 24 ore. Au rezultat 1,80 g produs brut şi 1,50 g (rdt. = 50,68%) produs pur cu acelaşi pt.° Această variantă conducînd la cele mai bune randamente a fost aplicată la toate celelalte sinteze.

II. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-n, propil-tiourea

Se aplică tehnica de lucru menţionată, folosindu-se la condensare 0,60 g (0,82 ml ; 0,01 moli) n. propil-amină. După recristalizare din alcool izobutilic rezultă 1,10 g (rdt. = 39.01%) microcristale aciculare albe, pt. = 137°, solubile în cloroform, acetonă, benzen, DMF, DMSO, dioxan la rece şi în alcool butilic normal şi alcool izobutilic la cald.

III. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-izopropil-tiourea

Tehnică de lucru similară, la condensare utilizîndu-se 0,85 ml (0,60 g ; 0,01 moli) izopropilamină. Prin recristalizare din alcool etilic se obţin 1,25 g (rdt. = 44,33%) cristale aciculare mici, albe, pt. = 174°, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF, DMSO şi la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal şi alcool izopropilic.

IV. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'N'-di-n-propil-tiourea

Pentru sinteză se aplică varianta III de lucru, fiind necesar 1 g (1,40 ml ; 0,01 moli) di-n. propilamină. Produsul brut recristalizat din alcool etilic dă 1,50 g (rdt. = 46.30%) microcristale slab galbene, pt = 104°, solubile în acetonă, cloroform, toluen, dioxan, DMF, DMSO la rece şi în alcool metilic şi alcool izopropilic la cald.

V. N-(2,6-dimetoxibenzoil) N'-n. butil-tiourea

Se lucrează în mod identic cu 0,73 g (1 ml ; 0,01 moli) n. butilamină. La recristalizare din alcool n. butilic 1,40 g (rdt. = 47,30%) paiete albe, sidefoase, pt. = 140°, solubile în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF, DMSO la rece şi în alcool metilic, alcool butilic normal la cald.

VI. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-izobutil-tiourea

Printr-o tehnică de lucru asemănătoare şi cu 0,73 g (1 ml = 0,01 moli) izo-butilamină, după recristalizare din alcool izopropilic, s-au obţinut 1,70 g (rdt. = 57,43%) microcristale aciculare albe, strălucitoare. pt. = 156°. solubile în alcool metilic, acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMSO, DMF la rece şi în alcool etilic, alcool propilic normal şi izopropilic la cald.

VII. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-ciclohexil-tiourea

Produsul se obţine în acelaşi mod cu 0,94 g (1,20 ml ; 0,01 moli) ciclohexilamină ; prin recristalizare din alcool izopropilic rezultă 1,30 g (rdt. = 40,37%) microcristale albe, strălucitoare, pt. = 172°, solubile în alcool metilic, acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMSO, DMF la rece şi în alcool propilic normal, alcool izopropilic la cald.

VIII. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-benzil-tiourea

În mod similar, cu 1,08 g (1,10 ml ; 0,01 moli) benzilamină şi recristalizarea produsului brut din alcool izopropilic, rezultă 1,20 g (rdt. = 36,36%). cristale mici, albe, aciculare, pt. = 196°, solubile în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF, DMSO la rece, solubile la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic şi insolubile în apă.

IX. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'N'-di-benzil-tiourea

Printr-o sinteză asemănătoare, cu 1,96 g (1,90 ml ; 0,01 moli) dibenzilamină şi după recristalizare din alcool propilic normal, rezultă 1,40 g (rdt. = 33,33%) pulbere microcristalină albă, pt.° = 108°, solubilă la rece în alcool metilic, alcool etilic, acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO şi la cald în alcool propilic normal, alcool izopropilic şi insolubilă în apă.

X. N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-feniletil-tiourea

Modul de lucru a fost asemănător, fiind necesare 1,20 g (1,25 ml ; 0,01 moli) feniletilamină. Prin recristalizare din alcool propilic normal se obţin 1,45 g (rdt. = 42,15%) microcristale aciculare albe, pt. = 170°, solubile în acetonă, cloroform, dioxan, DMF la rece, greu solubile în benzen, DMSO la rece şi solubile la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal şi alcool izopropilic.

CONCLUZII

Testările farmacodinamice preliminare au pus în evidenţă la unele tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, preparate anterior de noi, efecte hipocolesterolemiante şi de scădere a metabolismului bazal. Din această cauză am extins cercetările şi asupra altor acizi alcoxibenzoici, printre care şi acidul 2,6-dimetoxibenzoic, sintetizînd 10 noi tioureide ale sale.

Pentru sinteză am aplicat metoda condensării acilizotiocianaţilor, respectiv 2,6-dimetoxibenzoil-izotiocianatului, cu diferite amine, în cazul nostru amine alifactice primare sau secundare.

În vederea obţinerii unor randamente maxime am efectuat un studiu comparativ asupra a trei variante de lucru, cea mai favorabilă dovedindu-se aceea în care în faza de condensare cu izotiocianatul de 2,6-dimetoxibenzoil, amina respectivă a fost adăugată prin picurare şi amestecul de reacţie a fost lăsat 24 de ore la temperatura camerei.

Structura propusă prin sinteză a fost confirmată de rezultatele analizei cantitative ale elementelor constitutive şi de spectrogramele în infraroşu.

BIBLIOGRAFIE

1. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, XXV, 2, 123—128.
2. MISSIR AL., ZOTA V., NEACŞU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1978, XXVI, 3, 183—186.
3. MISSIR AL., ZOTA V., NEACŞU MARIA — *Farmacia* (Buc.), 1979, XXVII, 4, 217—220.
4. MISSIR AL., ZOTA V., NEACŞU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1980, XXVIII, 3, 181—184.
5. SOARE JEANA, MISSIR AL., CHIRIŢA ILEANA, ZOTA V., NEACŞU-MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1979, XXVII, 4, 211—214.
6. SOARE JEANA, MISSIR AL., CHIRIŢA ILEANA, ZOTA V. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, XXIX, 2, 93—98.
7. ZOTA V., SOARE JEANU., MISSIR A., CHIRIŢA ILEANA, NEACŞU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1981, XXIX, 3, 139—144.
8. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., CONSTANTINESCU IOANA — *Farmacia (Buc.)*, 1978, XXVI, 4, 245—252.
9. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., RIZEA V., GEORGESCU C. — *Farmacia (Buc.)*, 1979, XXVII, 4, 221—228.
10. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., CHIRIŢA ILEANA, DAN G., GEORGESCU C. — *Farmacia (Buc.)*, 1982, XXX, 1, 41—48.
11. DURANT G. J., SMITH G. M., SPIKETT R. G. W., WRIGHT S. H. B. — *J. Med. Chem.*, 1966, 9, 26.
12. * * * — *Organic Synthesis*, New York, 1962, III, 735.
13. MARGARETA AVRAM, MATEESCU GH. D. — Spectroscopia în infraroşu. Aplicaţii în chimia organică, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1966.
14. BELLAMY L. J. — The Infra-red spectra of complex molecules, Ed. Chapman-Hall, Londra, 1975.

Articol intrat în redacţie la 25.X.1983.

Indicele de clasificare : 615.761.61

Acţiunea diuretică a unor extracte de *Fumaria rostellata Knaf*

B. Oláh, D. Bolcaş, A. Radu

Farmacia şi Laboratorul de Biochimie, Spitalul Judeţean nr. 1, Oradea, Disciplina de Botanică Farmaceutică, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT Fumaria rostellata Knaf *nu este folosită la noi ca plantă medicinală. În mod empiric se foloseşte infuzia de Fumaria ca diuretic în edeme şi litiază renală în medicina populară cehă şi în India.*

S-a demonstrat acţiunea diuretică şi saluretică a unor infuzii de Fumaria rostellata Knaf *dintre care infuzia de 5% s-a dovedit cea mai eficace, avînd indicele diuretic 1,52, indicele saluretic pentru Na^+ 1,69*

Plante medicinale
Extracte
Diuretice

Fumaria rostellata Knaf (Papaveraceae), numită popular fumăriţă (3) este o plantă anuală, înaltă de 15—50 cm, cu frunze peţiolate, bipenate. Ea se caracterizează prin inflorescenţa în racem simplu, avînd 15—25 flori. *Fumaria* este o plantă comună în flora ţării noastre (5). Noi ne-am propus studiul ei fitochimic şi farmacodinamic (7).

Întrebuinţarea fumăriţei ca plantă medicinală se datoreşte unor proprietăţi farmacodinamice, dintre care au fost cercetate acţiunea asupra funcţiunilor hepato-biliare (ca amfocoleretic) (10) şi acţiunea asupra sistemului cardiovascular (ca hipotensiv) (4, 10). Despre acţiunea asupra funcţiunii excretoare, ca diuretic, epurativ în edeme etc., se cunosc doar recomandări empirice. Tot empirică este şi indicaţia în litiază renală (2). Avantajul principiilor active de origine vegetală în terapeutică este legat de acţiunea în timp. Bazaţi pe aceste considerente ne-am pus întrebarea dacă *Fumaria rostellata* are şi ea capacitatea de a modifica diureza şi salureza ?

MATERIAL ŞI METODĂ

Am folosit şobolani Wistar masculi cu greutate corporală în medie 200 g, ţinuţi în condiţii identice în timpul experienţei. După cîntărirea lor, animalele au fost ţinute în inaniţie timp de 12 ore. În experienţe am folosit loturi de 8 animale, la care am administrat prin sondă gastrică 5 ml/100 gcorp apă distilată încălzită la 37°C.

Animalele sînt așezate în dispozitive, prin care li se poate recolta urina timp de 5 ore. Acest mod de alimentare, de administrare a soluțiilor extractive și de recoltare a urinii pare a fi ideal pentru asemenea experiențe (2, 8, 9).

Peste o săptămînă am repetat experiența, inversînd loturile în așa fel încît lotul care a fost la început lotul martor a primit extract apos de *Fumaria*. Această etapă de experiență, care a necesitat 2 săptămîni, se mai repetă încă o dată, așa că datele se referă la 32 animale. Animalelor li s-au administrat concentrații tari de infuzii : 1%, 5% și 10%.

REZULTATE

Influența infuziilor asupra cantității de urină eliminată se exprimă prin indicele diuretic, raport dintre volumul de urină excretată în decurs de 5 ore de seria tratată, față de seria martor (8, 9). Pentru comparare am folosit ca material de referință ceaiul diuretic nr. 3 *(Herba Equiseti, Hb. Millefolii, Hb. Trionii, Stigmata Maydis, Stipites Cerasorum).*

Dintre cationii aflați în urina animalelor am determinat concentrația Na^+, Ca^{++}, K^+, cu ajutorul fotometrului cu flacără (1). Raportul dintre concentrația găsită la lotul tratat față de lotul martor dă indicele saluretic.

Tabelul I

Infuzia	Indicele diuretic	Indicele saluretic		
		Na^+	K^+	Ca^{++}
F. rost 1%	1,14	1,42	1,07	1,40
F. rost 5%	1,52	1,69	1,26	1,35
F. rost 10 %	1,71	2,04	1,47	2,10
Ceai diuretic nr. 3 2%	1,74	2,22	2,52	1,37

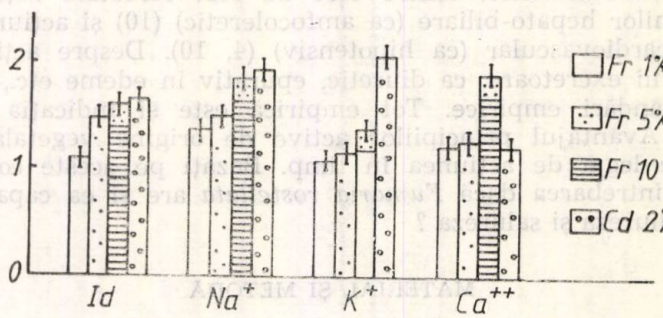


Fig. 1. — Modificarea indicelor diuretice și saluretice
F.r. = *Fumaria rostellata*, C.d. = Ceai diuretic nr. 3.

În tabelul I și graficele din fig. 1 redăm modificarea indicelor diuretice și saluretice calculate din rezultatele celor 32 determinări pentru diferite concentrații de infuzie de *Fumaria rostellata* și ceai diuretic nr. 3.

CONCLUZII

1. Am confirmat experimental acţiunea diuretică şi saluretică la o specie de *Fumaria — Fumaria rostellata Knaf* — plantă citată în literatură şi folosită în mod empiric.

2. Dintre cele trei infuzii cu concentraţii diferite infuzia 5% are acţiunea diuretică şi saluretică mai pronunţată.

3. Rezultatele sînt comparate cu datele referitoare la ceaiul diuretic nr. 3.

4. Pierderile de K^+ în urma salurezei provocate nu sînt atît de importante faţă de eliminările de Na^+ şi Ca^{++}.

BIBLIOGRAFIE

1. ALTERAŞ I., COMOROŞAN S., MITRICĂ NATALIA şi colab. — Metodele laboratorului clinic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1961, p. 51.
2. BERGER FR. — Handbuch der Drogenkunde, Verlag W. Maudrich, Viena, 1954, vol. IV, p. 2 236.
3. BORZA AL. — Dicţionar etnobotanic, Bucureşti, 1968, p. 71.
4. CAHEN R., SANTAL M., TAURAND S., LUC S. — Therapie, 1964, *19*, 357—374.
5. * * * — Flora R.S.R., vol. III, Ed. Academiei, Bucureşti, 1960, p. 95—105.
6. ISSEKUTZ B. — Gyógyszertan és gyógyitás, Medicina, Budapesta, 1957, ed. a V-a, vol. I, p. 317.
7. OLÁH B. — Cercetări farmacobotanice asupra genului Fumaria, Teză de doctorat, Cluj-Napoca, 1976.
8. RÁCZ G., RÁCZ-KOTILLA E. — Herba Hungarica, 1973, *12*, 1, p. 11.
9. RÁCZ-KOTILLA E., RÁCZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, *13*, 10, p. 605.
10. SUSPLUGAS P. — La Fumeterre officinale drogue industrielle, Thèse, Fac. Pharm. Montpellier, 1971.

Articol intrat în redacţie la : 30.IV.1983.

Indicele de clasificare : 615.732.72—017.61

SUMMARY

Bela Olah, D. Borcaş, A. Radu — THE DIURETIC ACTION OF SOME *FUMARIA ROSTELLATA* KNAF EXTRACTS

Fumaria rostellata Knaf is not used in Romania as a medicinal plant. Empirically Fumaria infusion is used as a diuretic in oedema and renal lithiasis in folk medicine in Cechoslovakia and India.

The diuretic and saline diuretic action of certain *Fumaria rostellata Knaf* infusions has been demonstrated, the 5% infusion proving the most efficient, with a diuretic index 1.52 and a saline diuretic index for Na^+ 1.69.

РЕЗЮМЕ

Бела Олах, Дорин Болкаш, Аврам Раду—МОЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ЭКСТРАКТОВ FUMARIA ROSTELLATA KNAF

FUMARIA ROSTELLATA KNAF не используется у нас как лекарственное растение. Эмпирически инфузия *FUMARIA* используется как мочегонное средство в эдемах и почечнокаменной болезни в чешской народной медицине и в Индии.

Было продемонстрировано мочегонное действие инфузий *FUMARIA ROSTELLATA KNAF*, из которых наиболее эффективной является инфузия 5% (мочегонный показатель 1,52, солегонный показатель для Na^+ — 1,69).

UNIUNEA SOCIETĂȚII DE ȘTIINȚE MEDICALE
SOCIETATEA DE FARMACIE

ANUNȚ

— În zilele de 10—12 septembrie 1984 va avea loc, la București, cel de al VIII-lea Congres Național de Farmacie, cu participare internațională. Lucrările congresului se vor desfășura în cadrul a cinci secții :

— Plante medicinale.
— Sinteză de medicamente.
— Tehnologia farmaceutică.
— Farmacologie, Biochimie, Toxicologie.
— Controlul medicamentelor.

Cei ce doresc să efectueze comunicări sînt rugați să trimită un rezumat de o pagină, în două exemplare, în limba română, și două exemplare într-o limbă străină (la alegere franceză, engleză, germană, rusă), dactilografiate la două rînduri, pînă la data de 1 martie 1984.

Taxa de congres, care este de lei 300, asigură participarea la lucrări și primirea materialelor congresului și va fi achitată tot pînă la data de 1 martie 1984, la filialele U.S.S.M.

Buletinul de înscriere se va depune odată cu taxa de congres.

Corespondența și lucrările congresului vor fi trimise pe adresa : Societatea de Farmacie a U.S.S.M., București, 70 754 str. Progresului nr. 10, sectorul 1.

— În intervalul 3—8 septembrie 1984 va avea loc, la Budapesta, Congresul Federației Internaționale Farmaceutice.

Spectrele de absorbție în UV ale paraaminosalicilatului de tetraciclină (TC—PAS). Influența mediului de dizolvare și a pH asupra conservării preparatului

Ligia Singurel, Elena Surdeanu

Farmacia Spitalului „C. I. Parhon" Iași și Laboratorul de spectroscopie al Facultății de Fizică, Universitatea „Al. I. Cuza" — Iași

REZUMAT *Se cercetează, pe baza spectrelor de absorbție în UV, interacțiunile între molecule de TC-PAS și moleculele unor solvenți, în scopul găsirii mediilor cu stabilitate maximă pentru acest antibiotic. Studiul se face comparativ cu comportarea clorhidratului de tetraciclină, produs de plecare pentru TC-PAS. Pentru soluțiile apoase se găsește că stabilirea maximă a TC-PAS este la pH de 5,5 în medii acide sau bazice, spectrofotometria de absorbție în UV indicînd degradarea antibioticului.*

Tetracicline
Stabilitate
Spectrofotometrie

TC-PAS obținut din clorhidrat de tetraciclină (TC-HCl) și paraaminosalicilat de Na a dovedit o bună activitate antibiotică. Întrucît pentru uz farmaceutic TC-PAS este asociat cu adjuvanți, în lucrarea de față s-a pus problema cercetării comportării acestuia în diferiți solvenți precum și stabilirea pH-ului optim pentru soluțiile apoase. S-a utilizat metoda spectrofotometrică în UV, deoarece prezintă importanță din punct de vedere practic, fiind sensibilă, rapidă și specifică.

Solvenții utilizați au fost : apă distilată, alcool metilic, dimetilsulfoxid (DMSO) și polietilenglicol 200 (PEG-200). Utilizînd spectrofotometrul VSU-2 P Karl Zeiss Jena s-au trasat spectrele de absorbție ale antibioticului în acești solvenți la preparare, la 4, 8 și 14 zile de conservare a soluțiilor la temperatura camerei, ferit de lumină. În scopul unei mai bune interpretări, pozițiile benzilor de absorbție, cît și intensitatea lor s-au comparat cu TC-HCl ca produs de plecare (tabelul I).

Concentrațiile au fost de $2{,}10^{-4}$ g/cm^3 în alcool, PEG-20 și DMSO și mai scăzute în apă distilată datorită slabei solubilități. În figurile 1 și 2 sînt prezentate spectrele TC-PAS în metanol și PEG-200.

Spectrele de absorbție în UV al TC-HCl, substanța de plecare, și TC-PAS, produs obținut, prezintă două maxime de absorbție la $\lambda = 270$ nm și $\lambda = 360$ nm. Din analiza datelor prezentate (tabelul I) se observă că poziția maximului de la 270 nm rămîne tot timpul aceeași în toți sol-

Tabelul 1

Solvent		TC – PAS		TC – HCl	
		max'nm	$F_{max} \cdot 10^{-1}$	max'nm	$F_{max} \cdot 10^{-1}$
Metanol $C = 2.10^{-4}$ g/cm³ d = 0,1	La preparare	270 360	6,5 5,9	270 360	7,1 6,2
	4 zile	270	6,5	270	7,1
	8 zile	360	5,9	360	6,2
DMSO $C = 2 \cdot 10^{-4}$ g/cm³	La preparare	270 360	6,5 5,9	270 360	7,1 6,2
	4 zile	270	6,5	270	7,1
	8 zile	360	5,9	360	6,2
PEG–200	La preparare	270 370	6,2 5,2	270 362	7,2 5,8
	4 zile	270	6,2	270	7,2
	8 zile	370	5,2	362	5,8
APĂ	La preparare	270 360	4,2 3,5	270 360	6,6 6
	4 zile	360	3,5	360	6
	8 zile	360	3,2	360	6,2

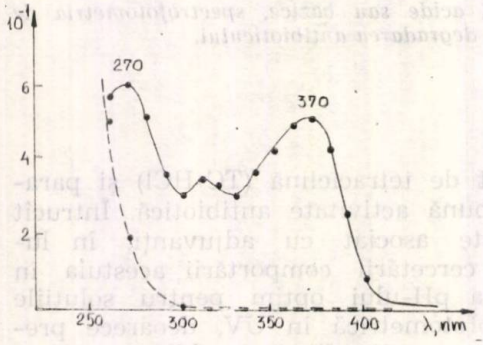


Fig. 1

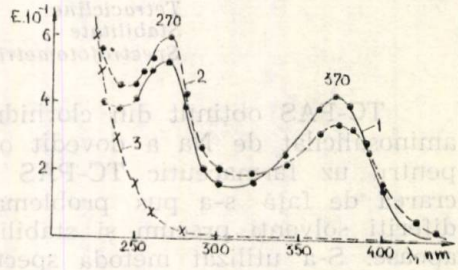


Fig. 2

venţii atît la TC—HCl, cît şi la TC-PAS. Mai sensibil la influenţa condiţiilor de mediu se dovedeşte a fi maximul de lungimi de undă mai mare care prezintă valorile de 370 nm în PEG şi DMSO şi 360 în metanol şi apă. Valorile lungimii de undă ale acestui maxim, cît şi a celui de la 270 nm se păstrează pentru majoritatea solvenţilor la conservarea în timp a soluţiilor de antibiotice în condiţiile amintite. Numai pentru soluţiile în DMSO se observă o mică modificare în poziţia maximului de la lungimi de undă mai mari pentru TC-HCl şi TC—PAS, aceasta indicînd posibilităţile unor legături intramoleculare cu solventul DMSO. În ceea ce priveşte valorile extincţiei în DMSO şi metanol nu se observă modificări, dar în PEG-200 şi apă numai după 8 zile apar unele modificări şi anume : în soluţiile apoase avem o scădere uniformă a extincţiilor pentru întreg spectrul, ceea ce denotă o modificare a concentraţiei soluţiei active în timp, iar în PEG se observă după 8 zile o scădere a extracţiei de la banda cu $\lambda = 370$ nm, în timp ce la maximul de la $\lambda = 270$ nm se înregistrează creşteri ale absorbţiei datorită supra-

adăugării produselor de degradare, anhidro- şi epitetraciclinele. În acest ultim caz nu recomandăm dozare după banda de la 370 nm.

Datorită faptului că soluţiile apoase sînt foarte mult folosite în tehnica farmaceutică s-a studiat comportarea TC-PAS-ului în astfel de soluţii la diferite valori de pH. S-a urmărit stabilitatea în condiţii de păstrare la rece (+4°) ferit de lumină timp de 2 săptămini.

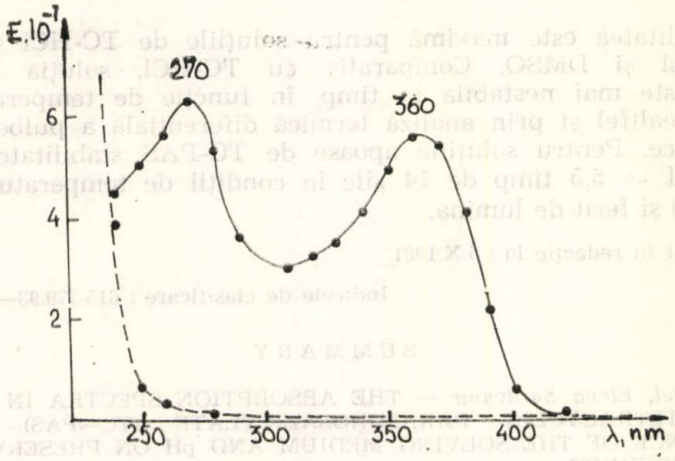


Fig. 3

S-au studiat soluţii de la foarte acide (pH = 0,5) pînă la alcaline (pH = 10). Măsurarea valorii pH a soluţiilor s-a făcut cu pH-metru, cu electrozi de sticlă IPU 0,1. S-au preparat soluţii martor cu aceleaşi valori de pH.

S-a constatat că soluţia apoasă de TP-PAS cu pH = 0,5—1 prezintă aceleaşi maxime de absorbţie, adică 360, 270 nm. Valoarea extincţiei în maximum se menţine neschimbată timp de 3 ore, după care în timp de 24 de ore se produc modificări (fig. 3). La 3, 7 şi 14 zile de

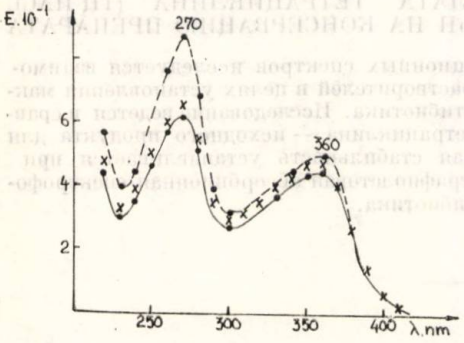


Fig. 4

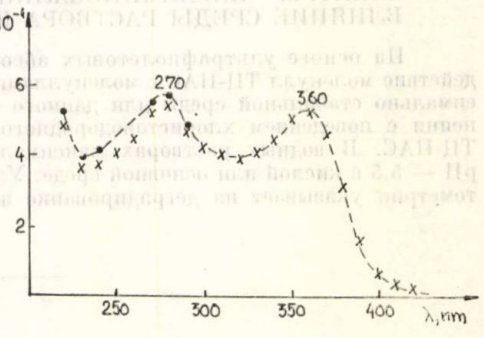


Fig. 5

conservare se observă o creştere mare a absorbţiei la maximul de la 270 nm datorită anhidrotetraciclinei, produs de degradare în mediul acid. Pentru soluţiile cu pH = 2,83 şi 6,7 se remarcă un grad de stabilitate mai ridicat. Stabilitatea maximă o prezintă însă soluţia cu un

pH = 5,5 convenabil și organismului (fig. 4). Pentru soluția cu pH = 8,15 spectrul prezintă maximum de la 360 nm deplasat la 370 nm și valorile se modifică continuu după 3 ore de la preparare. La pH = 10 spectrul de absorbție prezintă modificări mari ce dovedesc schimbări în structura chimică a substanței (fig. 5).

CONCLUZII

Stabilitatea este maximă pentru soluțiile de TC-HCl și TC-PAS în metanol și DMSO. Comparativ cu TC-HCl, soluția apoasă de TC-PAS este mai nestabilă în timp, în funcție de temperatură, fapt verificat dealtfel și prin analiza termică diferențială a pulberilor celor 2 antibiotice. Pentru soluțiile apoase de TC-PAS stabilitatea maximă este de pH = 5,5 timp de 14 zile în condiții de temperatură scăzută (+5, +10°) și ferit de lumină.

Articol intrat în redacție la : 5.X.1981.

Indicele de clasificare : 615.779.93—014.4:545.822

SUMMARY

Ligia Singurel, Elena Surdeanu — THE ABSORPTION SPECTRA IN UV LIGHT OF TETRACYCLIN PARAMINOSALICYLATE (TC—PAS). THE INFLUENCE OF THE SOLVING MEDIUM AND pH ON PRESERVATION OF THE PRODUCT

A study was carried out on the basis of the absorption spectra in UV light concerning the interaction of TC—PAS molecules and certain solvant molecules with a view to finding the media with maximum stability for this antibiotic. The results were compared with the behaviour of tetracyclin chlorhydrate, the starting product for TC-PAS. Maximum TC-PAS stability in aqueous solutions was obtained at pH 5.5 in acid or basic media, absorption spectrophotometry in UV light indicating degradation of the antibiotic.

РЕЗЮМЕ

Лиджия Сингурел, Елена Сурдяну — УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЕ АБСОРБЦИОННЫЕ СПЕКТРЫ ПАРААМИНОСАЛИЦИЛАТА ТЕТРАЦИКЛИНА (ТЦ-ПАС). ВЛИЯНИЕ СРЕДЫ РАСТВОРА И pH НА КОНСЕРВАЦИЮ ПРЕПАРАТА

На основе ультрафиолетовых абсорбционных спектров исследуется взаимодействие молекулл ТЦ-ПАС с молекуллами растворителей в целях установления максимально стабильной среды для данного антибиотика. Исследование ведется в сравнении с поведением хлористоводородного тетрациклина — исходного продукта для ТЦ-ПАС. В водных растворах максимальная стабильность устанавливается при pH — 5,5 в кислой или основной среде. Ультрафиолетовая абсорбционная спектрофотометрия указывает на деградирование антибиотика.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

И. Попа — *Каннабис: прошлое, настоящее и будущее* 1

Юлиана Попович, Елиза Гафицану, Еуджения Штефэнеску, В. Дорняну, Юлия Василиу — *Исследования в связи с проникновением через кожу твердой дисперсии хлорамфеникола — поливинилпиролидона* 13

Елиза Гафицану, Юлиана Попович, Еуджения Штефэнеску, В. Дорняну, Мариана Василеску, Юлия Василиу, П. Герасим — *Исследования в связи со свойствами хлорамфеникола в глазном растворе хлорамфеникол — поливинилпиролидона* 21

С. Е. Леукуца, Р. Д. Поп, А. Грасу, К. Джорджеску, Ф. Гытлан — *Способности in vitro оксазепама и хлордиазепоксида в таблетках* 27

С. Е. Леукуца: К. Полиниченку, Р. Д. Поп — *Влияние ряда технологических факторов на стабильность ацетилсалициловой кислоты в тампонированных таблетках* 35

Л. Алберт, Флоаря Испас, Илона Антал — *Синтез испектральное изучение новых дериватов класса конденсированных ас-триазинов с цилиндрическим ядром* 43

Ал. Миссир, В. Зота, Жяна Соаре, Иляна Кирицэ — *Исследования в серии алкоксибензоевых кислот. Тиомочевины 2,6-диметоксибензоевой кислоты. Заметка IX* 53

Б. Олах, Д. Боркаш, А. Раду — *Мочегонное действие некоторых экстрактов FUMARIA ROSTELLATA KNAF* 57

Лиджия Сингурел, Елена Сурдяну — *Ультрафиолетовые Абсорбционные спектры парааминосалицилата тетрациклина (ТЦ-ПАС). Влияние среды раствора и pH на консервацию препарата* 61

Рефераты

1984 MAJ 1 1

SUMAR

Pag.

I. Popa — *Cannabis : trecut, prezent şi viitor* 1

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, Eugenia Ştefănescu, V. Dorneanu, Iulia Vasiliu — *Cercetări privind penetraţia percutanată a dispersiei solide de cloramfenicol-polivinilpirolidonă* 13

Eliza Gafiţanu, Iuliana Popovici, Eugenia Ştefănescu, V. Dorneanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, P. Gherasim — *Cercetări privind disponibilitatea cloramfenicolului din soluţia oftalmică de cloramfenicol-polivinilpirolidonă* 21

S. E. Leucuţa, R. D. Pop, A. Grasu, C. Georgescu, F. Gîtlan — *Disponibilitatea in vitro a oxazepamului şi clordiazepoxidului din comprimate* . . 27

S. E. Leucuţa, C. Polinicencu, R. D. Pop — *Influenţa unor factori tehnologici asupra stabilităţii acidului acetilsalicilic în comprimate tamponate* . . 35

L. Albert, Floarea Ispas, Ilona Antal — *Sinteza şi studiul spectral al unor derivaţi din clasa as-triazinelor condensate cu nucleu chinolinic* . . . 43

Al. Missir, V. Zota, Jeana Soare, Ileana Chiriţă — *Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Tioureide ale acidului 2, 6-dimetoxibenzoic. Nota IX* . 53

B. Olah, D. Borcaş, A. Radu — *Acţiunea diuretică a unor extracte de Fumaria rostellata Knaf* 57

Ligia Singurel, Elena Surdeanu — *Spectrele de absorbţie în UV ale para-aminosalicilatului de tetraciclină (TC—PAS). Influenţa mediului de dizolvare şi a pH asupra conservării preparatului* 61

Referate

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 1781

41 500

Lei 10

E2159 64

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

66

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1984

CONTENTS

Page

Matilda Rosetti-Colțoiu, Niculina Mitrea, Dorina Fogoș-Ursulescu, Georgiana Patzaiscin — *Study of the Effect of Some Biologically Active Substances on Certain Biochemical Parameters Involved in Effort* . . 65

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Angela Taropa — *Contributions to the Spectrophotometric Determination of Thallium* 73

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Carmen Ciută — *Contributions to the Spectrophotometric Determination of Nitrobenzene* 79

Eliza Gafițanu, Iuliana Popovici, Ioana Matei, V. Dorneanu — *Investigations on the Stability of Atropine Sulfate in the Presence of Aluminium Hydroxide* 83

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, Silvia Barbu — *The Diuretic Action of Tonobil* 87

V. Dorneanu, Maria Stan, Maria Miftode, Iuliana Popovici — *New Methods for the Quantitative Determination of 1,4-Benzodiazepines Using Heteropolyacids. II. Turbidimetric and Titrimetric Determination of Napoton with Phosphomolybdenum Acid* 93

C. Sârbu, C. Măruțoiu, C. Liteanu — *New Method for the Separation and Detection of Catecholamines by Thin Layer Chromatography* . . . 97

Iuliana Popovici, V. Dorneanu, Maria Stan — *New Methods for the Quantitative Determination of 1,4-Benzodiazepines Using Heteropolyacids. I. Indirect Acid-Base Determination of Napoton, Diazepam and Nitrazepam with Silicowolfram Acid* 103

Gh. Zuchi, B. Goran — *Spectral Studies in the Phosphon Acid Class. V. Spectral Study in UV and Visible Light of Some Azoic. Derivatives of α-(N-isobutylamine)-o-ethyl Hydroxybenzilphosphonate* 109

Silivia Barbu, Michaela Pitea, V. Zaharia — *The Reaction of Metallic Ions with Barberin. II. Study of the Behaviour of Barberin wirth Regard to Metallic Thiocyanates* 115

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Mirela Barbu — *Farmacology study of Some New Structures, Derivatives of oxi-bis-benzen Antidepressing Action. (Note I)* 121

Review

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXII APRILIE 2 IUNIE 1984

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Cercetări privind acțiunea unor substanțe biologic active asupra anumitor parametri biochimici implicați în efort

Matilda Rosetti-Colțoiu, Niculina Mitrea, Dorina Fogoș-Ursulescu, Georgiana Patzaichin

Disciplina de Biochimie, Facultatea de Farmacie
București

REZUMAT

S-a urmărit modul în care unele substanțe fiziologice, biologic active, influențează metabolismul energetic aerob și anaerob lactacid la animalele de experiență. Substanțele investigate fac parte din categoria substratelor specifice și a efectorilor biochimici implicați în efort (cisteină, acid ascorbic, tiamină).

Parametrii biochimici considerați în mod deosebit adecvați cercetărilor întreprinse au fost : consumul de oxigen, fosforilarea oxidativă pentru metabolismul aerob, acidul lactic muscular și hepatic pentru metabolismul anaerob.

Substanțele cercetate au determinat variații semnificative ale parametrilor investigați, îndeosebi ale acidului lactic, mai moderate în cazul consumului de oxigen.

Vitamine
Efort
Metabolism energetic

Numeroase forme de activitate necesită un efort fizic mai intens sau mai puțin intens.

Adaptarea organismului uman la efort fizic, în general, mobilizează mai mult sau mai puțin pregnant, totalitatea funcțiilor organismului.

Astfel, în efortul fizic este angajat întregul organism începînd cu procesele moleculare energogenetice, a căror desfășurare este controlată de mecanisme superioare hormonale și nervoase și în ultimă instanță de scoarța cerebrală.

Schimbul de energie în cursul efortului fizic prezintă mult interes, întrucît randamentul efortului este susceptibil a fi îmbunătăţit prin numeroase metode, mărindu-se astfel eficienţa muncii.

Sursa imediată de energie în organism o constituie metabolismul glucidic. În funcţie de tipul şi intensitatea efortului, glucoza se poate degrada anaerob sau aerob, iar mijloacele utilizate pentru optimizarea randamentelor trebuie să ţină seama de toate aceste elemente.

În Laboratorul de Biochimie al Facultăţii de Farmacie din Bucureşti au fost întreprinse în ultima perioadă o serie de cercetări privind biochimia efortului, urmărindu-se atît etapele aerobe, cît şi cele anaerobe.

Pe baza unor metodologii elaborate la nivelul Laboratorului de Biochimie s-a urmărit modul în care unele substanţe biologic active influenţează metabolismul energetic aerob şi anaerob la animalele de experienţă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele s-au efectuat pe şobolani albi, masculi, în greutate de 120—180 g, hrăniţi *ad libitum*.

Substanţele biologic active investigate : acidul ascorbic, cisteina şi tiamina, s-au administrat animalelor supuse experimentului, prin gavaj timp de 3 şi 10 zile consecutiv, în doze de : 7 mg/kilocorp, 1,4 mg/kilocorp şi respectiv 0,14 mg/kilocorp.

S-a lucrat concomitent pe animale martor, în repaus, şi pe animale supuse unui efort muscular constituit din înot în apă timp de 30 min., la temperatura de 30°C, precum şi pe animale tratate cu produşi activi şi apoi supuse aceluiaşi efort.

Parametrii biochimici implicaţi în efort, consideraţi în mod deosebit adecvaţi cercetărilor întreprinse au fost : consumul de oxigen şi fosforilarea oxidativă pentru metabolismul aerob ; acidul lactic muscular şi hepatic pentru metabolismul anaerob.

DETERMINAREA CONSUMULUI DE OXIGEN

Determinarea consumului de oxigen în omogenatele de muşchi s-a realizat prin tehnica manometrică Warburg, care, utilizată în condiţii adecvate şi în cazul investigării situaţiilor de echilibru, constituie o metodă relativ simplă şi deosebit de precisă.

Pentru obţinerea omogenatelor 20% de ţesut muscular, muşchii striaţi din coapsa animalului martor sau obosit de efort au fost recoltaţi imediat, cîntăriţi şi omogenizaţi în soluţie tampon-fosfat de sodiu şi potasiu 0,014 M, pH 7,4, cu ajutorul unui omogenizator tip Potter, timp de 7 min.

Consumul de oxigen al omogenatului de ţesut muscular a fost determinat pentru un volum total de 3,2 ml al amestecului de reacţie în vasul Warburg.

Concentraţia diferitelor componente ale mediului de reacţie, ordinea adăugării lor, precum şi tehnica determinării sînt prezentate în tabelul I.

Vasele de reacţie sînt echilibrate la 37°, timp de 10 min., după care se închid robinetele de legătură cu atmosfera a manometrelor.

Tabelul I

Componenţii mediului de reacţie şi tehnica determinării consumului de oxigen în omogenatele de ţesut muscular

Reactivi	Concentraţia finală în mediul de reacţie	Volum
ATA 65%	5%	0,2 ml în diverticulul lateral
KOH 10%	—	0,4 ml în compartimentul central
Glucoză	0,032 M	0,5 ml
EDTA	0,001 M	0,1 ml
$MgSO_4$	0,0087 M	0,2 ml
Zaharoză-tris	0,024 M	0,5 ml
ADP	0,002 M	0,2 ml
Hexokinază	—	0,1 ml
Omogenat de muşchi 20%	—	1 ml

în compartimentul principal al vasului Warburg

Consumul de oxigen se urmăreşte prin citirea indicaţiilor manometrelor din 10 în 10 min., timp de 40 min.

După acest interval de timp, reacţia se opreşte prin adaosul de ATA 65% din diverticul în compartimentul principal.

Rezultatele au fost exprimate în mm^3 de oxigen pe ml omogenat 20% de ţesut muscular.

DETERMINĂRI PRIVIND FOSFORILAREA OXIDATIVĂ

Determinările privind fosforilarea oxidativă din omogenatele de ţesut muscular cuprind 2 etape :

a) determinarea consumului de oxigen ;

b) determinarea fosfatului înglobat în ATP ;

Determinarea consumului de oxigen se face conform tehnicii prezentate în tabelul I.

Pentru determinarea fosfatului înglobat în ATP se dozează, folosind tehnica Fiske-Subarow, fosfatul anorganic la începutul reacţiei şi după 40 de min. de respiraţie.

Pentru aceasta, după oprirea reacţiei cu ATA 65% la $t_0=0$ şi $t=40$ min., amestecul de reacţie se filtrează, iar 1 ml filtrat se diluează 1 : 50 cu apă bidistilată.

Fosfatul se dozează conform tehnicii din tabelul II.

Tabelul II

Tehnica de dozare a fosfatului în filtrate

Reactivi (ml)	Proba	Proba blank
Filtrat diluat	1	—
Apă distilată	—	1
Acid sulfuric 5 N	1	1
Molibdat de amoniu 2,5%	1	1
Reactiv reducător	0,1	0,1
Apă distilată	6,9	6,9

Probele se citesc la spectrocolorimetru Spekol la λ=660 nm, față de proba în alb, după 10 min. repaus.

Rezultatele au fost exprimate în $\mu U\ PO_4^{3-}$/ml omogenat.

DETERMINAREA ACIDULUI LACTIC MUSCULAR ȘI HEPATIC

Determinările de acid lactic s-au făcut pe omogenate de țesut hepatic 20% și de țesut muscular 10% în ser fiziologic 9‰ prin metoda colorimetrică Barker-Summerson.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele care oglindesc influența cisteinei asupra biochimismului energetic sînt prezentate în tabelele III și IV.

Tabelul III

Influența cisteinei administrată în doze de 1,4 mg/kilocorp asupra metabolismului energetic aerob

	Consumul de oxigen ($mm^3\ O_2$/mm omogenat muscular 20%)	Fosforilarea oxidativă ($\mu M\ PO_4^{3-}$/ml omogenat muscular 20%
	Media și deviația standard	
Animale martor în repaus	26,3 ± 2,3	8,70 ± 0,92
Animale supuse în efort netratate	41,2 ± 1,8	13,80 ± 1,2
Animale supuse la efort, tratate timp de 3 zile cu cisteină	48,30± 2,1	15,20 ± 1,5
Animale supuse la efort, tratate timp de 10 zile cu cisteină	45,50± 1,6	16,40 ± 1,5

Deviația standard se calculează după următoarea formulă:

$$S = \sqrt{\frac{\Sigma x^2 - N\bar{x}^2}{N - 1}}$$

X = valori individuale
$\bar{X}$ = media aritmetică
N = numărul de valori

Tabelul IV

Influența cisteinei administrată în doze de 1,4 mg/kilocorp asupra metabolismului energetic anaerob

	Acid lactic (mg/10 g țesut umed)	
	Țesut hepatic	Țesut muscular
	Media valorilor + deviația standard	
Animale martor în repaus	1,05 ± 0,1	2,24 ± 0,11
Animale supuse la efort netratate	2,45 ± 0,15	4,53 ± 1,11
Animale supuse la efort tratate timp de 3 zile cu cisteină	2,00 ± 0,09	3,31 ± 0,95
Animale supuse la efort tratate timp de 10 zile cu cisteină	1,40 ± 0,12	2,7 ± 1,20

Din analiza rezultatelor reiese că cisteina exercită o deosebită influenţă, în special asupra acumulării de acid lactic. Probabil că sistemul cisteină-cistină constituie un acceptor secundar de hidrogen, care, în condiţiile efortului, limitează producerea de acid lactic.

Consumul de oxigen şi fosforilarea oxidativă sînt mărite în suficientă măsură pentru a explica reducerea marcată de acid lactic.

Biochimismul cisteinei în corelaţie cu energogeneza este *îndeajuns de interesant* pentru a justifica continuarea acestor cercetări.

Rezultatele care oglindesc influenţa acidului ascorbic asupra biochimismului energetic sînt prezentate în tabelele V şi VI.

Tabelul V

Influenţa acidului ascorbic administrat în doze de 7 mg/kilocorp asupra metabolismului energetic aerob

	Consumul de oxigen (mm^3 O_2/ml omogenat muscular 20%)	Fosforilarea oxidativă (μM PO_4^{3-}/ml omogenat muscular 20%)
	Media + deviaţia standard	
Animale martor în repaus	28,40±2,5	9,40 ±0,95
Animale supuse la efort netratate	43,06±3,52	15,20±2,5
Animale supuse la efort, tratate timp de 5 zile cu acid ascorbic	49,25±5,5	17,20±2,4
Animale supuse la efort tratate timp de 10 zile cu acid ascorbic	47,20±5,4	17,10±1,52

Tabelul VI

Influenţa acidului ascorbic administrat în doze de 7 mg/kliocorp asupra metabolismului energetic anaerob

	Acid lactic (mg/10 g ţesut umed	
	Ţesut hepatic	Ţesut muscular
	Media + deviaţia standard	
Animale martor, în repaus	0,86±0,091	2,53±0,33
Animale supuse la efort netratate	2,34±0,15	5,2±0,24
Animale supuse la efort tratate timp de 3 zile cu acid ascorbic	1,05±0,25	3,01±0,53
Animale supuse la efort tratate timp de 10 zile cu acid ascorbic	0,82±0,53	2,40±0,29

Din analiza acestor rezultate reiese că acidul ascorbic a determinat o intensificare a respiraţiei tisulare şi a fosforilării oxidative, însoţite de o scădere evidentă a cantităţii de acid lactic.

Astfel, date fiind proprietăţile sale oxidoreductoare, acidul ascorbic poate influenţa oxidoreducerile globale din celule, în sensul activării lor, cu eliberarea corespunzătoare de energie.

Rezultatele care oglindesc influenţa exercitată de tiamină asupra parametrilor investigaţi, implicaţi în explicarea biochimismului energetic, sînt prezentate în tabelele VII şi VIII.

Tabelul V II

Influența tiaminei administrată în doze de 0,14 mg/kilocorp asupra metabolismului energetic aerob

	Consumul de oxigen (mm^3O_2/ml omogenat muscular 20%)	Fosforilarea oxidativă ($\mu m\ PO_4^{3-}$/ml/omogenat muscular 20%)
	Medie + deviația standard	
Animale martor, în repaus	28,40±0,52	9,40±0,62
Animale supuse la efort netratate	41,20±2,5	11,2±0,72
Animale supuse la efort, tratate timp de 3 zile cu tiamină	39,4±1,15	13,5±0,90
Animale supuse la efort, tratate timp de 10 zile cu tiamină	35,2±2,4	13,2±0,20

Tabelul V III

Influența tiaminei administrată în doze de 0,14 mg/kilocorp asupra metabolismului energetic anaerob

	Acid lactic (mg/10 g țesut umed)	
	Țesut hepatic	Țesut muscular
	Media ± deviația standard	
Animale martor în repaus	1,05±0,91	2,32±0,73
Animale supuse la efort netratate	2,40±0,23	4,92±0,45
Animale supuse la efort tratate timp de 3 zile cu tiamină	1,90±0,52	3,5 ±0,33
Animale supuse la efort tratate timp de 10 zile cu tiamină	1,20±0,42	2,80±0,12

Din analiza rezultatelor prezentate în aceste tabele reiese că atît consumul de oxigen, cît și procesele de fosforilare oxidativă sînt ameliorate sub influența tratamentului cu tiamină.

Pe de altă parte, s-au evidențiat scăderi semnificative ale cantității de acid lactic din țesuturile hepatic și muscular, mai accentuate după 10 zile de tratament decît după 3 zile de tratament.

Tiamina acționează ca efector biochimic, activînd etapa decarboxilării oxidative, care asigură trecerea de la etapa glicolitică la ciclul acizilor tricarboxilici, în felul acesta inhibîndu-se formarea de acid lactic.

CONCLUZII

Din datele prezentate reiese că efortul fizic intens exercită o apreciabilă influență asupra proceselor energogenetice din organismul animal, atît asupra proceselor anaerobe, cît și asupra celor aerobe.

S-a urmărit intensitatea proceselor respirației tisulare, principalele procese energoformatoare aerobe, prin dinamica consumului de oxigen din țesutul muscular.

S-a investigat metabolismul energetic anaerob la animalele de experiență în repaus și supuse la efort prin dinamica acidului lactic din țesuturile hepatic și muscular.

S-a urmărit influența exercitată de tratamentul cu cisteină, acid ascorbic și tiamină asupra metabolismului energetic aerob și anaerob la animalele de experiență în repaus și supuse la efort.

S-a constatat că sub influența tratamentului cu substanțele menționate a avut loc o intensificare a oxidoreducerilor tisulare, manifestată printr-o sporire semnificativă a consumului de oxigen din țesutul muscular, mai puțin marcată în cazul tiaminei decît în cazul celorlalte două substanțe.

Substanțele cercetate au produs scăderi semnificative ale acidului lactic din țesuturile hepatic și muscular, acidul lactic prezentînd o dinamică vie la animalele de experiență menținute în repaus, față de cele supuse efortului fizic.

Rezultatele obținute oglindesc faptul că există posibilitatea să se intervină prin metode fiziologice în vederea îmbunătățirii randamentelor energetice în efortul fizic.

BIBLIOGRAFIE

1. ASTRAND O., RODHAL K. — Manuel de physiologie de l'exercice musculaire, Ed. Masson et Cie, Paris, 1973.
2. BETRELLI F. S., CODERONI S., MORETTI P., PAPARELLI M. — *Biochem. exp. biol.*, 1977, XIII, 4.
3. BERGMEYER H. U. — Methods of enzymatic analysis, vol. II Academic Press, New York, 1974.
4. CRISTEA E. — Mecanismul fosforilării oxidative, *Stud. Cercet. Biochim.*, 1967,
5. HULTMAN E., BERGSTROM J. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1977, 19, 218. 10, 1.
6. LABORIT H., BARON C., WEBER B., PAVLOVITCHOVA H. — *Agressologie*, 1977, *11*, 1, 25—53.
7. MANTA I., CUCUIANU M., BENGA G., HODÂRNĂU A. — Metode biochimice în laboratorul clinic, Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1976.
8. RUSH ANN, STARR JASON — *Biochim. biophys. Acta*, 1970, 199, 41—55.
9. SARAGEA M. — Fiziopatologie, vol. II, Ed. Acad. R.S.R. București, 1982.
10. TORELL I. — *Proc. Nat. Acad. Sci. SUA (Wash.)*, 1976, *73*, 12, 4 432—4 436.
11. WALTER E. — *Experientia (Basel)*, 1981, 37, 1 263—1 265.

Articol intrat în redacție la 19.I.1984.

Indicele de clasificare : 615.356—06 : 616—008.834.55—092.9.

SUMMARY

Matilda Rosetti-Colțoiu, Niculina Mitrea, Dorina Fogoș-Ursulescu, Georgiana Patzaichin — STUDY OF THE EFFECT OF SOME BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES ON CERTAIN BIOCHEMICAL PARAMETERS INVOLVED IN EFFORT

A study was carried out on the way in which certain biologically active physiologic substances influence lactacid anaerobic and aerobic metabolism in experimental animals. The substances investigated form part of the category of specific substrate and biochemical effectors involved in effort (cysteine, ascorbic acid, thiamine).

The biochemical parameters considered to be particularly relevant to the present study were : oxygen consumption, oxidative phosphorylation for aerobic metabolism, muscular and hepatic, lactic acid for anaerobic metabolism.

The substances investigated brought about significant variations in the parameters studied especially lactic acid and to a lesser extent oxygen consumption.

РЕЗЮМЕ

Матильда Росетти-Колцою, Никулина Митря, Дойна Фогош-Урсулеску, Джорджика Пацайкин — ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ АКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ОПРЕДЕЛЕННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В УСИЛИИ

Было изучено то, как некоторые биологически активные физиологические вещества влияют на аэробный и анаэробный молочнокислый метаболизм подопытных животных. Изучаемые вещества входят в категорию специфичных веществ и биохимических эфекторов, участвующих в усилии (цистеин, аскорбиновая кислота, тиамин).

Химическими параметрами, которые считаются особенно подходящими для предпринятых исследований, были: расход кислорода, окислительное фосфорилирование для аэробного метаболизма, мускульная и печеночная молочная кислота для анаэробного метаболизма.

Изучение вещества вызвали существенные изменения анализированных параметров, в особенности молочной кислоты, более умеренные в случае расхода кислорода.

Contribuţii la determinarea spectrofotometrică a taliului

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Angelia Taropa

Laboratorul de Toxicologie şi Chimie Fizică,
Facultatea de Farmacie, Bucureşti

REZUMAT *Pentru determinarea ionului Tl^+ s-au instituit două metode spectrofotometrice, una din ele în două variante. Prima metodă are la bază reacţia dintre ionul Tl^+ şi anionul cromat, cînd rezultă un precipitat galben, iar după centrifugare se determină excesul de cromat cu o soluţie acetică de difenilcarbazidă, rezultînd un complex roşu-violet care se determină spectrofotometric. Metoda a doua se bazează pe reacţia dintre ionul Tl^+ şi iodura de potasiu, iar după centrifugare, în prima variantă, se determină excesul de iodură de potasiu, iar în varianta a doua iodul din precipitatul de iodură taloasă — prin trecerea iodului în cloroform, care apoi se spectrofotometrează.*

Thallium
Spectrofotometrie

Taliul este un element foarte toxic pentru om, animale şi plante. Avînd multiple utilizări industriale şi fiind folosit în ultimul timp şi ca rodenticid, a dat naştere unor intoxicaţii acute sau letale. Ca urmare a constituit obiectul unor cercetări privind determinarea sa în apa de băut, în apele termale, în apa sondelor de petrol, ca şi din material biologic. Pentru aceste determinări se folosesc diverse metode fizico-chimice, ca : spectrofotometria de absorbţie, potenţiometria, radiometria. gravimetria, complexonometria, spectrofotometria în vizibil etc.

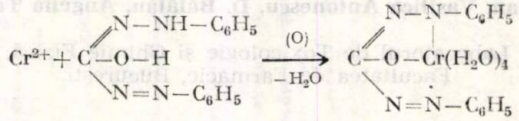
Ne-am propus elaborarea unor metode spectrofotometrice simple, sensibile şi accesibile necesităţilor terenului. Conform datelor monografice din literatura de specialitate, metodele spectrofotometrice se bazează pe oxidarea ionului Tl^+ la ion Tl^{3+}, iar ultimul, la tratare cu diverşi reactivi organici (rodamina B etc.), formează complecşi coloraţi care se determină spectrofotometric.

În cazul expertizelor toxicologice, cînd taliul se cercetează în material biologic în prealabil mineralizat, avînd în vedere că izolarea sa în mersul analitic general se face sub formă de ion Tl^+, ne-am propus determinarea sa sub această formă. În acest sens, s-au luat în studiu reacţiile ionului de taliu cu cromatul de potasiu şi iodura de potasiu, pe baza cărora, în urma experimentărilor efectuate, s-au elaborat două metode spectrofotometrice, una din ele în două variante.

I. METODA CU CROMAT DE POTASIU

Principiul metodei se bazează pe reacţia dintre ionul Tl^+ şi anionul cromat, cînd rezultă un precipitat galben, iar după centrifugare se determină excesul de cromat cu o soluţie acetică de difenilcarbazidă, rezultînd un complex roşu-violet care se spectrofotometrează.

Se pare că, în această reacţie, spre deosebire de alte reacţii redox ale anionului cromat, se formează ioni Cr^{2+} instabili, care reacţionează cu forma enolică a difenilcarbazonei :



Reactivi :

1. Soluţie apoasă 1‰ cromat de potasiu.

2. Soluţie acetică de difenilcarbazidă : 0,4 g difenilcarbazidă se introduce într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 30 ml acid acetic glacial şi se completează cu apă distilată la semn.

3. Soluţie etalon : 0,88 g acetat talos se aduce într-un balon cotat de 1 000 ml şi se completează cu apă distilată la semn ; 1 ml din această soluţie corespunde la 1 mg ion Tl^+.

Mersul analizei. În cinci eprubete de centrifugă se aduc 0,1—0,3—0,5—0,7 şi 0,9 ml soluţie etalon, corespunzător concentraţiilor de 0,1—0,3—0,5—0,7 şi 0,9 mg ion Tl^+ ; se completează cu apă distilată la 5 ml şi se adaugă cîte 0,5 ml soluţie 1‰ cromat de poastiu. Probele se supun centrifugării timp de 10 min. la o turaţie de 2 500 rot./min. Operaţia de centrifugare se repetă încă o dată. După fiecare centrifugare, soluţia se decantează cantitativ (eventual se filtrează) în baloane cotate de cîte 25 ml. Se adaugă în fiecare balon cîte 1 ml soluţie acetică de difenilcarbazidă şi apoi se completează cu apă distilată pînă la semn.

Paralel cu scara etalon se prepară şi un martor din reactivi.

După un repaus de 30 min. s-a determinat curba de absorbţie la proba nr. 2 din scara etalon, absorbţia maximă fiind stabilită la 540 nm.

Determinarea curbei de etalonare. La 540 nm, lungime de undă corespunzătoare absorbţiei maxime, s-au determinat densităţile optice ale scării etalon şi ale martorului, la Spekol (Carl Zeiss, Jena), cuvă de 1 cm. Valoarea extincţiilor şi reprezentarea grafică sînt redate în tabelul I şi fig. 1.

II. METODA CU IODURĂ DE POTASIU

Varianta 1. Aceasta are la bază reacţia dintre ionul Tl^+ şi iodură de potasiu cînd rezultă un precipitat galben-portocaliu de iodură taloasă, iar după centrifugare, iodul din excesul de iodură de potasiu, în prezenţă de dicromat de potasiu şi acid sulfuric, se trece într-un strat cloroformic care se spectrofotometrează.

$$_6KI + K_2Cr_2O_7 + 7H_2SO_4 \longrightarrow Cr_2(SO_4)_3 + {}_3I_2 + 4K_2SO_4 + 7H_2O$$

Tabelul I

Proba nr.	mg ion Tl+ml	Extincţia
M = martor	—	0,31
1	0,004	0,28
2	0,012	0,22
3	0,020	0,16
4	0,028	0,11
5	0,036	0,06

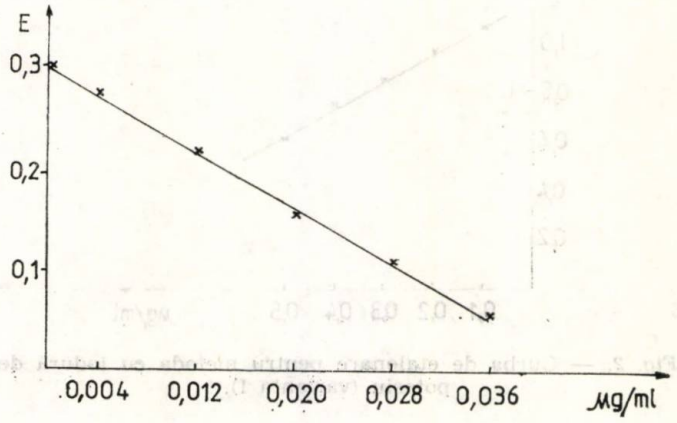


Fig. 1. — Curba de etalonare pentru metoda cu cromat de potasiu.

Reactivi :

1. Soluţie 5% iodură de potasiu.
2. Soluţie 1% dicromat de potasiu.
3. Acid sulfuric 10 N.
4. Soluţie etalon : ca la metoda precedentă.

Mersul analizei : În cinci eprubete de centrifugă se introduc : 0,5—1,0—1,5—2,0 şi 2,5 ml soluţie etalon, corespunzător concentraţiilor de 0,5—1—1,5—2 şi 2,5 mg taliu (I) ; se completează cu apă distilată la 5 ml, se adaugă cîte 0,2 ml soluţie 5% iodură de potasiu şi se centrifughează 10 min. la 2 500 turaţii/min. Se decantează lichidul cantitativ în eprubete gradate cu dop rodat, se adaugă cîte 1 ml soluţie 1% dicromat de potasiu, 1 ml acid sulfuric, 10 N şi apoi cîte 5 ml cloroform. Prin agitare, iodul trece în stratul cloroformic şi, după un repaus de 30 min., se face determinarea spectrofotometria faţă de apă.

S-a procedat ca la prima metodă, determinîndu-se întîi absorbanţa maximă (540 nm) şi apoi curba de etalonare. Rezultatele experimentale sînt redate în tabelul II şi figura 2.

Tabelul II

Proba nr.	mg ion Tl + ml	Extincția
1	0,1	1,05
2	0,2	0,95
3	0,3	0,82
4	0,4	0,73
5	0,5	0,60

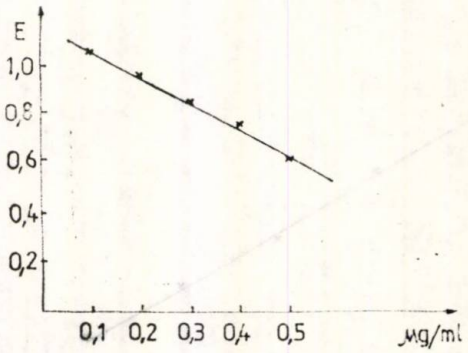


Fig. 2. — Curba de etalonare pentru metoda cu iodură de potasiu (varianta I).

Varianta 2. Principiul metodei este același ca la varianta 1, cu deosebire că, după centrifugare, se determină spectrofotometric iodul din precipitatul de iodură taloasă, prin extragere cu cloroform, în prezența de dicromat de potasiu și acid sulfuric.

Reactivi : aceiași ca în prima variantă.

Mersul analizei. Peste precipitatele de iodură taloasă rămase în urma centrifugării și decantării lichidului, se adaugă cîte 1 ml soluție 1% dicromat de potasiu, 1 ml acid sulfuric 10 N ; conținutul eprubetei de centrifugare se aduce cantitativ în eprubete gradate (cu dop rodat) și se adaugă 5 ml cloroform cînd iodul trece în stratul cloroformic. După un repaus de 30 min. se determină stratul cloroformic spectrofotometric, procedîndu-se după tehnica de la prima variantă. Absorbanța maximă este identică cu cea de la varianta 1 (540 nm). Datele experimentale privind curba de etalonare, determinate în aceleași condiții ca la varianta 1, sînt redate în tabelul III și figura 3.

CONCLUZII

Pentru determinarea ionului talos (Tl^+) s-au elaborat două metode spectrofotometrice indirecte, una din ele în două variante.

Prima metodă constă în determinarea excesului de cromat de potasiu cu ajutorul unei soluții acetice de difenilcarbazidă.

Tabelul III

Proba nr.	mg ion Tl + ml	Extincția
1	0,1	0,08
2	0,2	0,21
3	0,3	0,34
4	0,4	0,44
5	0,5	0,54

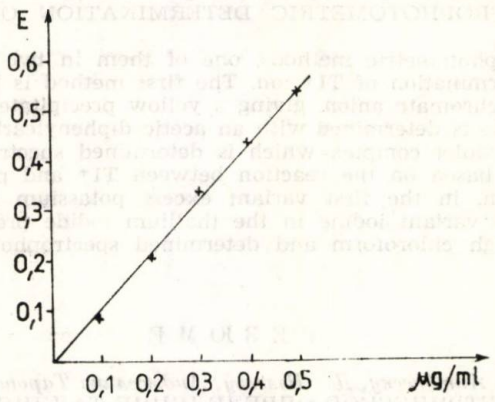


Fig. 3. — Curba de etalonare pentru metoda cu iodură de potasiu (varianta a II-a).

Cea de a doua metodă are la bază reacția dintre ionul talos și iodura de potasiu ; în prima variantă s-a determinat excesul de iodură de potasiu, iar în varianta a doua s-a determinat iodul din precipitatul de iodură taloasă. În cazul variantei a doua, deși metoda este indirectă, curba de etalonare trece prin originea sistemului de coordonate, satisfăcînd toate condițiile cerute de legea Lambert-Beer.

Metodele elaborate sînt simple, sensibile și prezintă importanță practică pentru determinarea ionului de taliu din diverse substanțe, ca și din material biologic.

BIBLIOGRAFIE

1. AMORE F. I. — *Anal. Chem.*, 1974, *46*, 11, 1 597—1 599.
2. KLAHRE P., VALENTS P., NUERNBERG H. W. — *Vom Wasser*, 1978, 51, 199—219.
3. KORKISCH I., STEFFAN I. — *Anal. Chem.*, 1979, *6*, 2, 111—118.
4. LAMEYER W. VAN ZWIETEN P. A. — *Arch. Toxicol.*, 1978, *40*, 1, 7—16, 1979, *42*, 1, 33—41.
5. ȘERBĂNESCU A. — *Rev. Chim. (Buc.)*, 1975, *26*, 9, 771—771.
6. SAGI S., RAO M. S. P. — *Talanta*, 1979, *26*, 1, 52—54.
7. SAGI S. R., RAMNA K. V., RAO P. M. S. — *Thermochim. Acta*, 1979, *31*, 3, 285—296.

8. SZYMANSKA K. — *Arch. Med. Sadowey Kriminol.*, 1979, *29*, 1, 39—42.
9. SUPRUNOVICH V. I., VELICHKO V. V., YAMNOVA T. P. — *Ukr. Khim. Zr.*, 1978, *44*, 1 322—1 328.
10. VYTH A. — *Pharm. Weekbl.*, 1979, *114*, 30, 803—804.

Articol intrat în redacție la 20.I.1984.

Indicele de clasificare : 546.683 : 545.822.

SUMMARY

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Angela Taropa — CONTRIBUTIONS TO THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF THALLIUM

Two spectrophotometric methods, one of them in two variants, were developed for the determination of Tl^+ ion. The first method is based on the reaction between Tl^+ and chromate anion, giving a yellow precipitate ; after centrifugation the excess chromate is determined with an acetic diphenylcarbazide solution, rezulting in a reddish-violet complex which is determined spectrophotometrically. The second method is based on the reaction between Tl^+ and potassium iodide, and, after centrifugation, in the first variant excess potassium iodide is determined, and in the second variant iodine in the thallium iodide precipitate, iodine being then passed through chloroform and determined spectrophotometrically.

РЕЗЮМЕ

Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Анджелика Таропа — ВКЛАД СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАЛЛИЯ

Для определения иона Tl^+ были отобраны два спектрофотометрических метода, причем один из них в двух вариантах. Первый метод основывается на реакции между ионом Tl^+ и хроматом аниона, из чего явствует желтый преципитат, а после центрифугирования устанавливается излишек хромата, при помощи кислого раствора дифенилкарбазида; возникает красно-фиолетовое соединение, которое определяется спектрофотометрически. Второй метод основывается на реакции иона Tl^+ и йодистого калия, а после центрифугирования в первом варианте определяется излишек йодистого калия, а во втором — йод из преципитата йодистого таллия — путем перехода иода в хлороформ, который затем спектрофотометрируется.

Contribuţii la determinarea spectrofotometrică a nitrobenzenului

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Carmen Ciută

Laboratorul de Toxicologie şi Chimie Fizică,
Facultatea de Farmacie, Bucureşti

REZUMAT

În vederea determinării nitrobenzenului din aer sau atmosferele industriale s-au instituit două metode spectrofotometrice. Acestea se bazează pe reducerea nitrobenzenului cu ajutorul zincului şi acidului clorhidric la anilină, diazotarea şi cuplarea acesteia, în prima metodă, cu acetilacetonă, iar în metoda a doua cu N-1-naftiletilendiamină ; rezultă complecşi coloraţi în roşu-violet şi respectiv vişiniu, care se determină spectrofotometric.

Nitrobenzolum
Spectrofotometrie

Ne-am propus elaborarea unor metode spectrofotometrice în vederea determinării nitrobenzenului în cazul unor expertize toxicologice. În acest scop, s-a luat în studiu reacţia de reducere a nitrobenzenului cu ajutorul zincului şi acidului clorhidric, cînd rezultă anilină, care apoi poate fi diazotată şi cuplată cu un agent organic aromatic. Deoarece sarea de zinc rezultată în urma reacţiei de reducere precipită în mediu alcalin, experimentările noastre s-au orientat spre agenţi de cuplare în mediu acid. În acest sens, s-au efectuat cuplări în mediu acid cu acetilacetonă şi cu N-1-naftiletilendiamină, elaborînd două metode spectrofotometrice.

I. METODA CU ACETILACETONĂ

Principiul metodei se bazează pe reducerea nitrobenzenului la anilină cu ajutorul zincului şi acidului clorhidric, diazotarea acesteia şi apoi cuplarea cu acetilacetonă, cînd rezultă un complex roşu-violet care se spectrofotometrează.

Reactivi :

1. Acid clorhidric concentrat.
2. Soluţie 1% azotit de sodiu.
3. Soluţie apoasă 3% acetilacetonă.
4. Zinc metalic (pulbere).

5. Soluţie etalon : 0,0718 g nitrobenzen se introduc într-un balon cotat de 100 ml şi se completează cu apă pînă la semn ; 1 ml din această soluţie corespunde la 1 mg C_6H_5-NO_2.

Prepararea probei. Într-un balon Erlenmeyer se introduc 10 ml soluţie etalon de nitrobenzen, se adaugă 3 ml acid clorhidric concentrat şi 0,2 g zinc pulbere ; se lasă în repaus 60 min. şi apoi se decantează cantitativ într-o eprubetă gradată cu dop rodat.

Mersul analizei. Într-o serie de cinci baloane cotate de 25 ml se introduc 0,1—0,3—0,5—0,7—0,9 ml soluţie etalon redusă, corespunzător la 0,1—0,3—0,5—0,7 şi 0,9 mg nitrobenzen ; se adaugă cîte 10 ml apă distilată, cîte 0,5 ml soluţie 1% azotit de sodiu şi două picături de acid clorhidric. Baloanele se ţin pe baia de gheaţă timp de 10 min., după care se adaugă 0,5 ml soluţie apoasă 3% de acetilacetonă şi se completează pînă la semn cu apă distilată.

Paralel cu scara etalon se prepară un martor din toţi reactivii.

După un repaus de 30 min. s-a determinat curba de absorbţie la proba ce conţine 0,5 mg nitrobenzen, absorbanţa maximă fiind stabilită la 480 nm.

Trasarea curbei de etalonare. După stabilirea curbei de absorbţie s-a determinat densitatea optică a scării etalon la 480 nm cu un aparat Spekol (Carl Zeiss, Jena) cu cuvă de 1 cm, faţă de martor. Valoarea extincţiilor şi reprezentarea grafică sînt redate în tabelul I şi fig. 1.

Tabelul I

Proba nr.	μg/ml	Extincţia
1	4	0,065
2	12	0,120
3	20	0,180
4	28	0,240
5	36	0,295

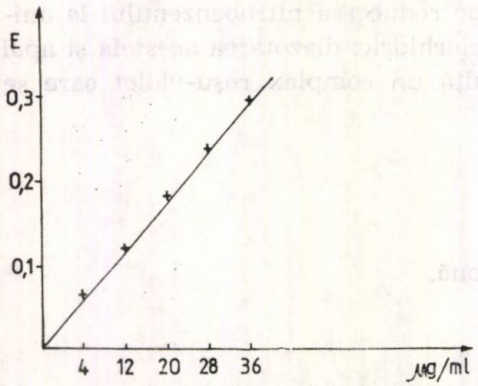


Fig. 1. — Curba de etalonare pentru metoda cu acetilacetonă.

II. METODA CU N-1-NAFTILETILENDIAMINĂ

Principiul metodei : are la bază reacţia de reducere a nitrobenzenului la anilină, cu zinc şi acid clorhidric, diazotarea acesteia şi apoi cuplarea cu N-1-naftiletilendiamină, cînd rezultă un complex vişiniu care se spectrofotometrează.

Reactivi. Se folosesc aceiaşi reactivi ca în metoda precedentă, la care se adaugă :

1. Soluţia 0,5% de N-1-naftiletilendiamină.
2. Soluţie 5% uree.

Prepararea probei se face la fel ca în metoda anterioară.

Mersul analizei. Într-o serie de cinci baloane cotate de 25 ml se introduc 0,1—0,2—0,3—0,4 şi 0,5 ml soluţie etalon redusă, corespunzător la 0,1—0,2—0,3—0,4 şi 0,5 mg nitrobenzen ; se adaugă cîte 10 ml apă distilată, cîte 0,2 ml soluţie 1% nitrit de sodiu şi o picătură de acid clorhidric. Baloanele se ţin pe baia de gheaţă timp de 10 min., după care se adaugă cîte 3 ml soluţie 5% de uree, 0,5 ml soluţie 0,5% N-1-naftiletilendiamină şi apoi se completează cu apă distilată pînă la semn.

Paralel cu scara etalon se prepară un martor din toţi reactivii.

După un repaus de 45 min. s-a determinat curba de absorbţie la proba ce conţine 0,30 mg nitrobenzen, absorbanţa maximă fiind stabilită la 550 nm.

Trasarea curbei de etalonare. La absorbanţa maximă de 550 nm s-a determinat densitatea optică a scării etalon cu un aparat Spekol (Karl Zeiss, Jena), cu cuvă de 1 cm, faţă de martor. Valoarea extincţiilor şi reprezentarea grafică sînt redate în tabelul II şi fig. 2.

Tabelul II

Proba nr.	µg/ml	Extincţita
1	4	0,09
2	8	0,17
3	12	0,26
4	16	0,34
5	20	0,43

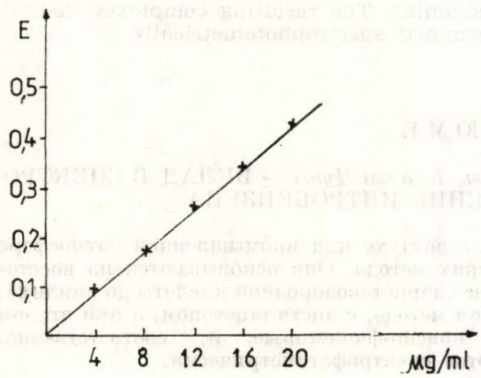


Fig. 2. — Curba de etalonare pentru metoda cu N-1-naftiletilendiamină.

CONCLUZII

Pentru determinarea nitrobenzenului s-au elaborat două metode spectrofotometrice.

Metodele au la bază reacţia de reducere a nitrobenzenului (cu zinc şi acid clorhidric) la anilină, diazotarea acesteia şi cuplarea ei în mediu acid cu acetilacetonă şi N-1-naftiletilendiamină, cînd rezultă complecşi colorați care se determină spectrofotometric. Deoarece sarea de zinc rezultată în urma reacţiei de reducere precipită în mediu alcalin, acest inconvenient este înlăturat prin cuplare în mediu acid.

Metodele elaborat sînt simple, sensibile şi prezintă importanţă practică pentru determinarea nitrobenzenului din aer sau atmosferele industriale.

BIBLIOGRAFIE

1. FLUORU L., URSEANU H., TARABAŞANU C. — Tehnologia intermediarilor aromatici, Institutul Politehnic Bucureşti, 1977, p. 83—84.

2. FANIER DUBRY H. L., DEVIND C. — *Bull. Soc. chem. Fr.*, 1974, 78, 1 243—1 246.

3. NENIŢESCU C. D. — Chimie organică, vol. I, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1973, p. 554—557.

4. STAN T., POPA I. — Toxicologie generală, lucrări practice, Litografia I.M.F. Bucureşti, 1978, p. 264—265.

Articol intrat în redacţie la 20.I.1984.

Indicele de clasificare : 547.546 : 545.822.

SUMMARY

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Carmen Ciută — CONTRIBUTIONS TO THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF NITROBENZENE

Two spectrophotometric methods were developed for the determination of nitrobenzene in the air and in industrial atmosphere, The methods were based upon the reduction of nitrobenzene by zinc and hydrochloric acid to aniline, diazotization and coupling of the latter, in the first method, with acetyl acetone, and in the second with N-1-naphthylethylenediamine. The resulting complexes, reddish violet and violet respectively, were determined spectrophotometrically.

РЕЗЮМЕ

Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Кармен Чутэ — ВКЛАД В СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИТРОБЕНЗЕНА

В целях определения нитробензена в воздухе или промышленной атмосфере были составлены два спектрофотометрических метода. Они основываются на восстановлении нитробензена при помощи цинка и хлористоводородной кислоты до анилина, его диазотирования и сочетания, при первом методе, с ацетилацетоном, а при втором с N-1-нафтилэтилендиамином; явствуют красно-фиолетовые и, соответственно, вишневые соединения, которые определяются спектрофотометрически.

Cercetări asupra stabilității sulfatului de atropină în prezența gelului de hidroxid de aluminiu

Eliza Gafițanu, Iuliana Popovici, Ioana Matei, V. Dorneanu

Disciplina de Tehnică Farmaceutică,
Facultatea de Farmacie, Iași

REZUMAT *În scopul optimizării formulării medicamentelor antiacide, se are în vedere asocierea rațională a ingredientelor și condiționarea în forme farmaceutice corespunzătoare scopului urmărit.*

Cunoscînd valoarea medicamentelor sub formă lichidă în faza acută a ulcerului gastroduodenal, noile formule sînt constituite din suspensii în care se asociază substanțe antiacide, spasmolitice, inhibitoare a anhidrazei carbonice, protectoare etc.

Cercetarea întreprinsă evidențiază importanța calității hidroxidului de aluminiu în manifestarea acțiunii neutralizante.

Absorbția sulfatului de atropină de către substanța cu rol antiacid poate fi o cauză a scăderii valorii terapeutice în condițiile fiziologice ale afecțiunilor ulceroase.

Atropinum
Stabilitate

Cercetările în domeniul medicamentelor modificatoare ale secreției gastrice au impus noi substanțe în urma cunoașterii fiziopatologiei afecțiunilor gastroduodenale și a evaluării riguroase a diverselor asocieri de medicamente.

Preocuparea pentru realizarea de medicamente cu substanțe neutralizante ale acidității gastrice a permis într-o măsură tot mai mare să se urmărească parametrii sub care se apreciază acest tip de preparate.

Metoda de evaluare a medicamentelor antiacide prin teste *in vitro* caracterizează numai componentele cu rol neutralizant.

Cercetările privind biodisponibilitatea medicamentelor antiacide au evidențiat valoarea medicamentelor sub formă lichidă în faza acută a ulcerului gastroduodenal (1, 2, 3).

În acest scop s-au realizat formule de suspensii în care se întruneau calitățile substanțelor antiacide, antispastice, protectoare, evaluîndu-se capacitatea de neutralizare a sucului gastric artificial (4).

Diferențele calitative se datorează naturii ingredientelor asociate. Din acest motiv ne-am propus urmărirea condițiilor de preparare a hidroxidului de aluminiu în vederea creșterii capacității de legare a acidului clorhidric cît și a stabilității sulfatului de atropină în prezența substanțelor antiacide.

Date despre proprietăţile fizico-chimice şi prepararea hidroxidului de aluminiu sînt numeroase şi de multe ori contradictorii. Condiţiile de pH, temperatură etc. în prepararea hidroxidului de aluminiu evidenţiază formele sub care se obţine (5, 6). Din punct de vedere farmaceutic interesează hidroxidul de aluminiu pentru calitatea sa de antiacid. În acest scop se apreciază capacitatea şi viteza de neutralizare, durata de acţiune, pH la care conţinutul gastric este tamponat, efecte secundare.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pentru a evidenţia influenţa tipului de hidroxid de aluminiu asupra stabilităţii sulfatului de atropină s-au realizat trei formule cu hidroxid de aluminiu, sub formă de gel, cu un conţinut de Al_2O_3 cuprins între 3,6 şi 4,4% (tabelul I).

Tabelul I

Formule de preparate a gelului de hidroxid de aluminiu

Ingrediente (g)	Formula		
	1	2	3
Sulfat de aluminiu şi amoniu	40	—	—
Clorură de aluminiu	—	26,50	26
Soluţie de hidroxid de amoniu 25%	—	—	20
Carbonat de sodiu	50	20	—
Hidrogencarbonat de sodiu	—	16	—
Apă	100	100	100
Concentraţia în Al_2O_3 (%)	4,37	4,09	4,18

Aprecierea calităţii gelului de hidroxid de aluminiu obţinut din ingrediente diferite s-a efectuat în comparaţie cu alucolul, calculîndu-se *in vitro* capacitatea de neutralizare a sucului gastric artificial (tabelul II).

Tabelul II

Capacitatea de neutralizare a sucului gastric artificial

Formula	Timpul de reacţie (min) pînă la pH 3	pH după 10 min.	Durata efectului tampon (min.)	Capacitatea de legare a HCl mEq
1	1	3,75	25	13
2	2,10	3,65	20	13
3	9	3,1	11	10

După Schneckenburgger (7), un bun antiacid va avea timpul de reacţie pînă la 1 minut, durata efectului tampon de cel puţin 45 minute şi o capacitate de legare a acidului clorhidric de cel puţin 15 mEq.

Gelurile de hidroxid de aluminiu 1 şi 2 sînt mai reactive faţă de gelul obţinut cu amoniac, reactivitate care se explică prin treapta de hidratare a hidroxidului de aluminiu, natura şi cantitatea ionilor, prezenţi în soluţie.

Alucolul, hidroxid de aluminiu uscat, adus sub formă de suspensie, prezintă o slabă acțiune de neutralizare în comparație cu gelurile preparate, cu aceeași concentrație de Al_2O_3.

Comportarea sulfatului de atropină în prezența hidroxidului de aluminiu a avut în vedere natura gelului, ca și prezența altor ingrediente care măresc valoarea neutralizantă a gelului (tabelul III).

Tabelul III

Formule de suspensii antiacide

Ingrediente (g)	Formula							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Sulfat de atropină	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Trisilicat de magneziu	—	6	—	6	—	6	—	6
Gel de hidroxid de aluminiu 1 *Ia*	100	100	—	—	—	—	—	—
Gel de hidroxid de aluminiu 2 *Ia*	—	—	100	100	—	—	—	—
Gel de hidroxid de aluminiu 3 *Ia*	—	—	—	—	100	100	—	—
Alucol	—	—	—	—	—	—	4,5	4,5
Apă *Ia*	—	—	—	—	—	—	100	100

Tabelul IV

Determinarea cantitativă a sulfatului de atropină din suspensii

Formula	Conținutul în sulfat de atropină (g%)				
	La preparare	După 3 zile	După 10 zile	După 20 de zile	După 30 de zile
1	0,00180	0,00162	0,00162	0,00120	0,00105
2	0,00135	0,00110	0,00110	0,00110	0,00100
3	0,00192	0,00180	0,00170	0,00170	0,00150
4	0,00145	0,00135	0,00135	0,00135	0,00125
5	0,00185	0,00170	0,00170	0,00150	0,00120
6	0,00160	0,00160	0,00160	0,00130	0,00112
7	0,00190	0,00180	0,00170	0,00150	0,00150
8	0,00150	0,00150	0,00150	0,00140	0,00110

Aprecierea conținutului de sulfat de atropină în formele cercetate pe durata de 30 zile conduce la ideea unei pierderi de sulfat de atropină, ceea ce se explică prin absorbția pe substanțele antiacide. Diferența de conținut în sulfat de atropină dintre formulele cu hidroxid de aluminiu și trisilicat de magneziu presupune o absorbție semnificativă de către particulele de trisilicat de magneziu.

În cazul unei suspensii antiacide se apreciază o acțiune în timp : pe măsura ce se neutralizează acidul clorhidric, valoarea sulfatului de atropină se va manifesta în măsura în care va fi consumat antiacidul.

În condițiile unei hiperaciditâți cu evacuare gastrică rapidă se riscă înlăturarea antiacidului și odată cu el a substanței spasmolitice. Această situație este posibilă la suspensiile cu alucol și hidroxid de aluminiu nereactiv, care, fiind asociate, pot antrena o parte din substanțele cu rol în combaterea factorilor responsabili de producerea ulcerului gastroduodenal.

CONCLUZII

Realizarea unor suspensii antiacide eficiente depinde de calitatea hidroxidului de aluminiu.

Corelarea testului de evaluare a antiacidelor cu comportarea sulfatului de atropină în suspensiile experimentate prin determinări cantitative duce la concluzia disponibilităţii sulfatului de atropină în funcţie de ingredientele antiacide asociate.

În consecinţă, optimizarea formulării medicamentelor antiacide trebuie orientate spre asocierea raţională a ingredientelor şi condiţionarea într-o formă farmaceutică corespunzătoare scopului urmărit.

BIBLIOGRAFIE

1. SMITH R. D. şi colab. — *J. Pharm. Sci.*, 1978, *65*, 7, 1 045—1 047.
2. DUFFAUT M. — *Rev. Méd. Toulouse*, 1979, IV, 7, 751—61.
3. LOTZ M., ZIMAN E., BARTTER F. C. — *Gastroenterology*, 1968, *55*, 4, 551—552.
4. GAFIŢANU ELIZA, MATEI IOANA, DORNEANU V. — *Pract. farm.* 1977, 35—39.
5. SERNA C. J., WITHE J. L., HEM S. L. — *J. pharm. Sci.*, 1978, *67*, 8, 1 179—1 181.
6. SERNA C. J., WITHE J. L., HEM S. L. — *J. pharm. Sci.*, 1978, *67*, 8, 1 144—1 146.
7. VAN SCHNECKENBURGER I. — *Arzn. Forsch.*, 1974, *24*, 142, 275—276.

Articol intrat în redacţie la 16.XII.1983.

Indicele de clasificare : 615.784.2—012.

SUMMARY

Eliza Gafiţeanu, Iuliana Popovici, Ioana Matei, V. Dorneanu — INVESTIGATIONS OF THE STABILITY OF ATROPINE SULFATE IN THE PRESENCE OF ALUMINIUM HYDROXIDE

In order to optimize antiacid drugs the authors had in view the rational association of ingredients and conditioning in pharmaceutical forms corresponding to end in view.

Bearing in mind the known value of liquid drugs in the acute phase of gastroduodenal ulcer, the new formulas were suspensions in which antiacids, spasmolytics, carbon anhydrase inhibitors, protectors, etc. were associated.

The study revealed the importance of the quality of aluminium hydroxide in the neutralizing action of the drugs.

The absorption of atropine sulfate by the substances with an antiacid effect might lower the therapeutical value under the physiological conditions of ulcerous diseases.

РЕЗЮМЕ

Элиза Гафицяну, Юлиана Попович, Иоана Матей, В. Дорняну — ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СУЛЬФАТА АТРОПИНА В ПРИСУТСТВИИ ГЕЛИ ГИДРООКИСИ АЛЮМИНИЯ

В целях оптимизации формулирования противокислотных медикаментов имеется в виду рациональная ассоциация ингредиентов и обусловливание в фармацевтических формах, соответствующих преследуемой цели.

Так как известно значение медикаментов в жидкой форме в острой фазе гастродуоденальной язвы, новые формулы составлены из суспензий, в которых ассоциируются противокислотные, спазмолитические вещества, ингибиторы угольного ангидраза и др.

Предпринятое исследование подчеркивает значение качества гидроокиси алюминия в проявлении нейтрализующего действия.

Абсорбция сульфата атропина веществами с противокислотной ролью может быть причиной снижения терапевтического значения в физиологических условиях язвенной болезни.

Acţiunea diuretică a Tonobilului

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, Silvia Barbu

Facultatea de Farmacie şi Institutul de Igienă şi Sănătate Publică, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat, pe şobolani albi, acţiunea diuretică a Tonobilului faţă de un diuretic clasic — Teosel (teobrominum natrium salicilicum), administrat în doze de 1 ml/animal, respectiv 15,0 mg în ser fiziologic.*

Tonobilul, administrat per oral, a avut o acţiune diuretică remarcabilă, asemănătoare cu aceea a diureticelor din grupa xantinelor, care se instalează rapid, cu eliminarea surplusului de apă din organism în primele 2 ore de la administrare.

Rezultatele experimentărilor obţinute confirmă observaţiile bolnavilor suferinzi de colecistopatii trataţi cu Tonobil, cărora în timpul tratamentului le creştea mult şi diureza.

Colagoge
Diuretice

În lucrările anterioare s-a studiat conţinutul în alcaloizi totali în scoarţele de pe rădăcinile şi tulpinile unor specii de *Berberis* (8, 9, 10), precum şi extragerea şi izolarea alcaloizilor din scoarţa tulpinilor şi rădăcinilor de *Berberis vulgaris L.* (11), pentru obţinerea medicamentului Biloton forte şi Biloton mite, iar în alte lucrări (1, 2) am testat toxicitatea, acţiunea antimicrobiană şi acţiunea colagogo-coleretică şi hepatoprotectoare a unui extract de *Berberis vulgaris L.* (4).

Extinzînd cercetările şi asupra altor specii de Berberis, am reuşit să obţinem un extract fluid total cu acţiune complexă asupra aparatului hepatobiliar, pe care l-am numit Tonobil.

Bolnavii suferinzi de hepatoză toxică şi alte afecţiuni hepatobiliare trataţi cu Tonobil au constatat — pe lîngă ameliorarea şi vindecarea afecţiunilor menţionate — şi o creştere a diurezei.

În vederea elucidării acestei observaţii subiective, ne-am orientat cercetările şi asupra unei eventuale acţiuni diuretice a Tonobilului, comparativ cu un diuretic clasic : Teosal, sinonim Diuretina (teobrominum natrium salicilicum).

MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele s-au efectuat pe şobolani albi, masculi, ţinuţi în condiţii de vivariu.

Acţiunea diuretică a Tonobil-ului s-a studiat comparativ cu un diuretic cunoscut : teosal, sinonim Diuretina.

Animalele de experienţă au fost împărţite în 3 loturi a cîte 2 animale : I. Lot martor ; II. Lot tratat cu Teosal ; III. Lot tratat cu Tonobil. Experienţele au fost repetate de 3 ori.

Teosalul s-a administrat per oral, în doză de 15 mg în 1 ml ser fiziologic.

Tonobilul s-a administrat per oral în doză de 1 ml/animal.

Fiecare animal luat în experiment a fost hidratat cu o cantitate de apă administrată prin sondă gastrică, reprezentînd 2,5% din greutatea corporală. După hidratare urina recoltată timp de 2 ore a fost aruncată. După 2 ore s-a administrat cantitatea de apă, reprezentînd 5% din greutatea corporală, adică 4,97—4,94 ml/100 g (6).

Fiecare lot, a cîte 2 animale, a fost pus în urinătoare separate, urmărind cantitatea de urină eliminată timp de 3 ore, citirea făcîndu-se din 15 în 15 min.

Teosalul şi Tonobilul s-au administrat imediat după administrarea acestor cantităţi de apă.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Diureza lotului martor este prezentată în fig. 1.

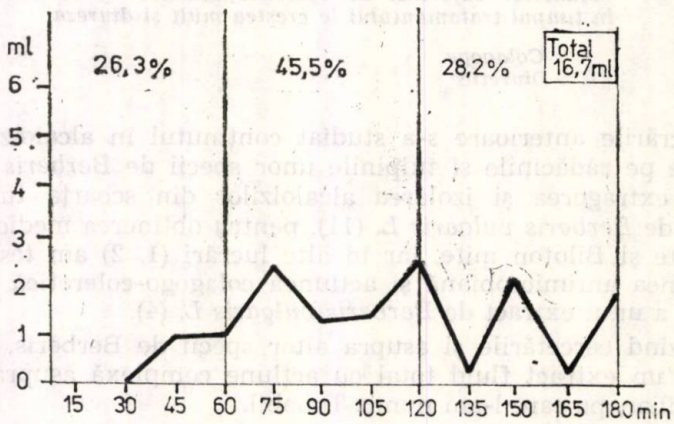


Fig. 1. — Diureza la lotul martor.

Aşa cum reiese din figură, animalele martor, după 3 ore, au eliminat 16,7 ml urină, ceea ce reprezintă 3,71 ml/100 mg animal, adică 75,4% din cantitatea de apă administrată. La aceste animale diureza în prima oră a fost de 26,3% din totalul diurezei pe 3 ore ; în ora a doua de 45,5% şi de 28,2% în ora a treia.

În figura 2 este prezentată diureza animalelor sub acţiunea Teosalului. După 3 ore, animalele au eliminat 17,2 ml urină, ceea ce reprezintă 4,64 ml/100 g animal, adică 93,3% din cantitatea de apă administrată. După prima oră de la administrare, diureza reprezenta 33,1% din total. Această diureză, crescută faţă de martor, s-a menţinut şi în ora a doua, fiind de 56,4%, iar în ora a treia numai de 10,5%.

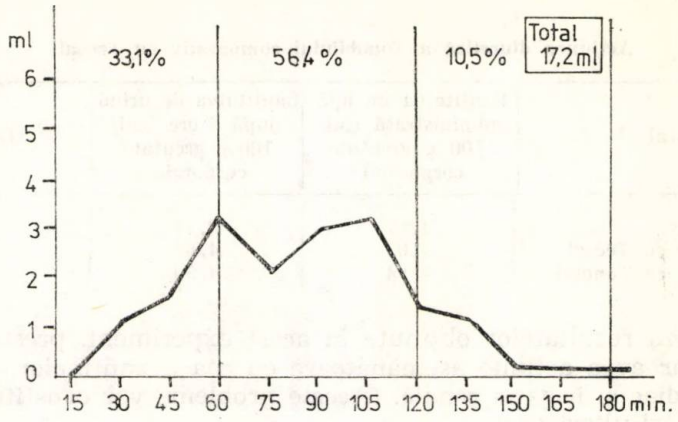


Fig. 2. — Diureza sub acţiunea Teosalului.

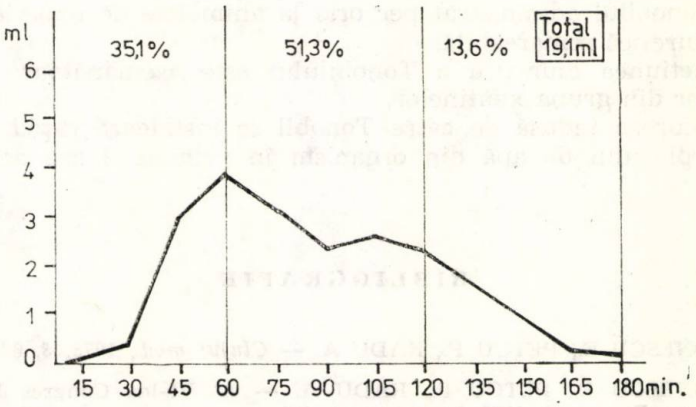


Fig. 3. — Diureza sub acţiunea Tonobilului.

Acţiunea diuretică a Tonobilului este reprezentată în figura 3. După 3 ore, animalele tratate cu Tonobil, au eliminat 19,1 ml urină, ceea ce reprezintă 4,5 ml/100 g animal, adică 90,5% din cantitatea lichidului administrat. La aceste animale, după prima oră, diureza reprezenta 35,1% din total, depăşind mult valorile observate la lotul martor, fiind crescută chiar şi faţă de lotul tratat cu Teosal ; în a doua oră diureza reprezenta 51,3% din total (valoarea fiind apropiată de cea obţinută sub acţiunea diureticului clasic). Şi în a treia oră valoarea diurezei era apropiată de cea obţinută sub acţiunea Teosalului (13,5%).

Luînd în considerare datele experimentale prezentate în tabelul I, reprezentînd acţiunea diuretică a Tonobilului şi a Teosalului, presupunem existenţa aceluiaşi mecanism de acţiune.

Teosalul are o acţiune diuretică remarcabilă prin inhibarea retroresorbţiei, fără să modifice debitul şi filtrarea glomerulară ; diferă de diureticele mercuriale prin faptul că nu blochează transportul secretor renal de potasiu (3, 5, 7).

Tabelul I

Acțiunea diuretică a Tonobilului comparativ cu Teosal

Lotul	Cantitatea de apă administrată (ml/ 100 g greutate corporală)	Cantitatea de urină după 3 ore (ml/ 100 g greutate corporală)	*Total* %
I. Martor	4,97	3,71	75,4
II. Tratat cu Teosal	4,97	4,64	93,3
III. Tratat cu Tonobil	4,94	4,50	90,5

Pe baza rezultatelor obținute în acest experiment, presupunem că Tonobilul ar avea acțiune asemănătoare cu cea a xantinelor, care cresc debitul cardiac și irigația renală. (Aceste probleme vor constitui obiectul unor cercetări ulterioare).

CONCLUZII

1. Tonobilul administrat per oral la animalele de experiență are o acțiune diuretică remarcabilă.
2. Acțiunea diuretică a Tonobilului este asemănătoare cu cea a diureticelor din grupa xantinelor.
3. Diureza indusă de către Tonobil se instalează rapid, cu eliminarea surplusului de apă din organism în primele 2 ore de la administrare.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRONESCU E., PETCU P., RADU A. — *Clujul med.*, 1973, *3*, 627—632.
2. ANDRONESCU E., PETCU P., RADU A. — Al VI-lea Congres Național de Farmacie, București, 1973, în volum, p. 401.
3. BLUMGART H. L. ȘI COLAB. — Action of diuretic drugs, action of diuretics in normal persons, *Arch. Inst. Med.*, 1934, *54*, 40—81.
4. GOINA T. ȘI COLAB. — Articole și lucrări științifice, I.M.F. Cluj, 1957, p. 55—64.
5. GOODMAN L., GILMAN A. — The pharmacological basis of terapeutics, 1955, p. 726.
6. KOVACS A. — A kineserletes orvostudomany vizsgals modszerei vol. III, Ed. Medicina, Budapesta, 1957.
7. PITTS R. F., ALEXANDER R. S., FOGEN KATHARINE — The nature of the renal tubular mecanism for acidifyng the urine, *Amer. J. Physiol.*, 1945, 239—254.
8. PETCU P. — Teză de doctorat, I.M.F. Tg. Mureș, 1960.
9. PETCU P. — *Apt. Delo*, 1964, *1*, 85—89.
10. PETCU P. — *Arch. Pharm.*, 1969, *9*, 680—682.
11. PETCU P., GOINA T. — *Planta med. (Stuttg.)*, 1970, *4*, 372—375.

Articol intrat în redacție la 16.XI.1983.

Indicele de clasificare : 615.742—017.61.

SUMMARY

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, Silvia Barbu — THE DIURETIC ACTION OF TONOBIL

A study was carried out in white rats on the diuretic action of Tonobil as compared to a classical diuretic, Teosal (theobromine natrium salycylate), administered in doses of 1 ml per animal, respectively 15.0 mg in normal saline.

Administered orally Tonobil had a remarkable diuretic action, similar to that of diuretics of the xanthine group, with a rapid effect, eliminating the surplus water from the organism within the first 2 hours after administration.

The experimental results confirm the observations in patients suffering from cholecystopathies, treated with Tonobil, whose diuresis showed a marked increase during the treatment.

РЕЗЮМЕ

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, Силвия Барбу — МОЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ТОНОБИЛА

На белых крысах было изучено мочегонное действие Тонобила в сравнении с классичес ким мочегонным веществом — Теосалом (теоброминум натриум саличиликум), введенным в дозах 1 Iмл/животное, соответственно 15,0 мг в физиологической сыворотке.

Тонобил, введенный перорально, имел исключительное мочегонное действие, близкое к мочегонным средствам группы ксантинов, которое появляется быстро и излишек воды выделяетсм из организма в первые два часа.

Результаты опытов подтверждают замечания больных, страдающих холецистопатиями и принимающих Тонобил; во время лечения у них усиливалось и мочегонное действие.

REFERATE

METABOLISMUL MEDICAMENTULUI ÎN CAVITATEA BUCALĂ, **G. S. Rao,** Pharm. Intern., 1983, 4, 5, 103—106

Metabolizarea medicamentelor în cavitatea bucală, ca şi căile metabolice par similare celor găsite în ficat. Metabolizările locale ale medicamentelor pot juca un rol în etiologia variatelor maladii periodontale şi sînt determinate de sistemul NADPH-cit. P-450. Căile cele mai comune observate sînt hidroxilarea şi N-demetilarea, ca de exemplu în cazul aminofenazonei, fenitoinei, tripelenaminei. Astfel fenitoina prin administrare cronică la epipeltici determină hipertrofia gingiei. Gingia este influenţată şi de modificările fiziologice în echilibrul hormonal (pubertate, sarcină, preparate hormonale, ca de exemplu contraceptivele orale). Reacţia inflamatorie pare să fie însoţită de o producere excesivă de hormoni sexuali şi prostaglandine.

Gingia conţine enzime capabile de a metaboliza hormoni sexuali normali. Gingia inflamată pare să aibă o activitate metabolică mărită, conducînd la metaboliţi mai activi biologici (de exemplu acetatul de medroxiprogesteron). Unele enzime au o înaltă activitate şi sînt implicate în sinteza şi metabolismul prostaglandinelor (acumulare excesivă de acid 12-hidroxiarahidonic şi prostaglandina PGE_2; acestea sînt implicate în inflamarea gingivală, durere şi resorbţia osului). La femeia gravidă inflamarea locală se poate explica prin conversia estronei la estradiol şi mărirea sintezei de PGE_2 prin estradiol în ţesutul gingival. Orice modificare a nivelului hormonului în sînge se reflectă şi în nivelul salivar.

Nitratreductaza microbiană din salivă este responsabilă pentru conţinutul ridicat de nitrit pînă la 200 mg/l. Ca urmare a acestui fapt, în cazul administrării orale a unor medicamente (de exemplu aminofenazona, piperazina, tetraciclina), se pot forma nitrozamine cancerigene. Nitrozaminele provin din medicamente cu grupare aminosecundară sau terţiară ; rata formării este determinată de bazicitatea medicamentului (pK_a) şi de condiţiile de reacţie.

I. Popa

CELIPROLOL: O NOUĂ GENERAȚIE DE B-BLOCATORI CARDIOSELECTIVI, **Heinrich Koch,** Pharm. Intern., vol. 4, 5, 101—102, 1983

Celiprolol (Selectol) este un agent cardioselectiv din grupa blocatorilor b_1 receptorilor. El servește în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă sau cu maladii respiratorii obstructive cît și pentru diabetici. De asemenea reprezintă un progres în terapia anginei pectorale și a hipertensiunii.

Studiile farmacodinamice asupra influenței celiprololului asupra circulației, respirației, a S.N.C. funcției intestinale și a metabolismului, ca și asupra coagulării sîngelui și activității antiinflamatorii nu relevă nici un efect advers care ar putea face ca medicamentul să fie inutilizabil în terapia umană.

Administrat i.v. (10 mg) sau oral (100 mg), după două ore nivelul plasmatic maxim este de 162 ng/ml. Eliminarea ($T^1/_2$) se face în 4,5 ore după administrare, medicamentul fiind excretat în urină și fecale, fără a se detecta prezența metaboliților. Legătura proteică este corelată cu doza, reprezentînd o legare de 28—30%.

Studiile pe șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra fertilității și a reproducerii, nici efecte embriotoxice sau teratogene, nici asupra evoluției perișsi postnatale. Nu s-au observat mutații genice, aberații cromozomiale sau legarea de ADN.

Eficiența medicamentului se manifestă la 10—20 mg; la doze superioare micșorează rata inimii.

I. Popa

Noi metode de determinare cantitativă a 1,4—benzodiazepinelor folosind heteropoliacizii

II. Determinarea turbidimetrică şi titrimetrică a napotonului cu acid fosfomolibdenic

V. Dorneanu, Maria Stan, Maria Miftode, Iuliana Popovici

Facultatea de Farmacie, Iaşi

REZUMAT

Folosind reacţia de precipitare în mediu acid a Napotonului cu acidul fosfomolibdenic au fost elaborate două noi metode de deteminare a acestui compus; una titrimetrică şi alta turbidimetrică.

Metoda turbidimetrică este precisă, sensibilă şi uşor de executat. Metoda titrimetrică se caracterizează, de asemenea, printr-o precizie deosebită.

Ambele metode se pot aplica şi la alte medicamente din clasa 1,4-benzodiazepinelor (Diazepam, Nitrazepam), ca şi pentru formele *farmaceutice ale acestora.*

Benzodiazepine
Dozare

Cercetările întreprinse de noi privind analiza derivaţilor de 1,4-benzodiazepină au condus la elaborarea unor metode de dozare titrimetrică indirectă în mediu neapos (1, 2), a unor metode spectrofotometrice bazate pe reacţiile de culoare cu acidul picric (3, 4), hidroxizi alcalini (5) şi a unor metode gravimetrice bazate pe reacţia de precipitare cu tetrafenilboratul de sodiu (6, 7) şi tetratiocianatomercuratul (II) de sodiu (8).

Într-o lucrare anterioară (2) am prezentat utilizarea acidului silicowolframic ca agent de precipitare a 1,4-benzodiazepinelor, principiu care a stat la baza unei metode de dozare acido-bazică indirectă, în mediu neapos.

Pe linia aceloraşi preocupări, în lucrarea de faţă propunem utilizarea acidului fosfomolibdenic ca reactiv de precipitare pentru 1,4-benzodiazepine şi folosirea sa pentru determinarea turbidimetrică şi alcalimetrică a acestora, în mediu neapos. Fiind un bun agent de precipitare a bazelor organice, acidul fosfomolibdenic a mai fost utilizat de noi şi pentru determinarea altor compuşi, cum ar fi aminofenazona (9) şi derivaţii de fenotiazină (10).

1,4-benzodiazepinele, avînd în molecula lor un atom de azot ce le imprimă caracter bazic, pot forma precipitate greu solubile cu anioni

complecşi, heteropoliacizi etc., reacţii utilizate pentru determinări gravimetrice (11, 12, 6—8). Acidul fosfomolibdenic formează de asemenea complecşi de tip sare, greu solubili, ce se pretează la determinări gravimetrice. La concentraţii mici de 1,4-benzodiazepină se obţin suspensii care se pot stabiliza, fapt folosit de noi pentru determinarea turbidimetrică a acestora.

Determinarea turbidimetrică a Napotonului are la bază formarea suspensiei de fosfomolibdat de Napoton, a cărei turbiditate este proporţională cu cantitatea de 1,4-benzodiazepină.

REACTIVI :

1. Soluţie etalon de Napoton : soluţie stoc cu concentraţia de 1 mg/ml (0,1 g Napoton se dizolvă în 5 ml acid clorhidric 10% şi se completează cu apă la 100 ml). Din această soluţie se prepară prin diluţie soluţiile de lucru, cu concentraţii cuprinse între 25 şi 150 μg/ml.
2. Soluţie de acid fosfomolibdenic 1% (g/v).
3. Soluţie de acid clorhidric 10%.
4. Soluţie de gumă arabică 2%.

Pentru stabilirea curbei de etalonare se procedează astfel : peste soluţia etalon (25—150 μg) se adaugă 0,5 ml acid clorhidric, 1 ml acid fosfomolibdenic şi, după 5 min. 1 ml gumă arabică. Se completează cu apă la 5 ml şi se determină absorbanţa probelor la spectrofotometru, $\lambda = 390$ nm sau fotocolorimetru *F.E.K.*, filtru 3, cuva de 1 cm. În tabelul I sînt prezentate valorile absorbanţei determinate experimental şi valorile calculate statistic prin metoda corelaţiei.

Tabelul I

Determinarea turbidimetrică a Napotonului cu acid silico-fosfomolibdenic

Napoton (μg)	Absorbanţa (experimental)	Absorbanţa (calculată)	Elementele calculului statistic
25	0,108	0,144	$Y = a + b \cdot x$
50	0,236	0,259	
75	0,355	0,374	$a = 0,0029$
100	0,485	0,489	$b = 0,0046$
125	0,640	0,604	x = concentraţia
150	0,807	0,719	y = absorbanţa

Turbiditatea prezintă o valoare maximă la $\lambda = 390$ nm. Coeficientul molar de extincţie are valoarea $\Sigma = 1,4\ 10^6$ moli. l^{-1} cm^{-1}, deci sensibilitatea reacţiei este crescută (se pot determina sub 25 μg Napoton în probă).

Guma arabică are rolul de a stabiliza suspensia (mai mult de o oră), pentru a evita aglomerarea rapidă a precipitatului, mai ales la concentraţii mari.

Mediul acid favorizează apariţia imediată a unei turbidităţi intense.

Cantitatea optimă de reactiv de precipitare este de 1 ml acid fosfomolibdenic pentru domeniul de concentraţie investigat.

Eroarea metodei este sub 2%.

Metoda poate fi aplicată şi la alţi derivaţi benzodiazepinici (Diazepam, Nitrazepam), precum şi la determinarea acestora din forme far-

maceutice. Determinarea din comprimate se va efectua din soluțiile apoase (acidulate cu acid clorhidric, 10%), obținute după îndepărtarea excipienților, prin filtrare.

Determinarea titrimetrică a Napotonului constă în precipitarea 1,4-benzodiazepinei cu acid fosfomolibdenic 3%, în mediu acid, separarea și spălarea precipitatului format, dizolvarea sa în dimetilformamidă și titrarea cu metoxid de potasiu 0,1 N, în prezența albastrului de bromtimol ca indicator, pînă la coloratia verde clar. Această titrare este posibilă deoarece sărurile dizolvate în solvenți anhidri, protogenici sau protofilici se manifestă cu funcția bazică respectiv acidă. S-a ales dimetilformamida ca solvent pentru fosfomolibdatul de Napoton datorită, pe de o parte, solubilității ridicate a precipitatului, care creează un sistem omogen, adecvat titrărilor în mediu neapos, iar pe de altă parte pentru efectul prototropic nivelator, destul de pronunțat față de fosfomolibdat, ceea ce permite determinarea cantitativă a funcției acide asociate din precipitat.

Echivalentul gram al derivatului de 1,4-benzodiazepină va fi masa moleculară (1 mol de acid fosfomolibdenic fixează 3 moli de bază, iar acidul fosfomolibdenic are 3 protoni ce se titrează cu metoxid de potasiu). Rezultatele obținute în determinarea Napotonului prin această metodă sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul I

Determinarea titrimetrică indirectă a Napotonului cu acid fosfomolibdenic, în mediu aprotic

Napoton g	Napoton găsit		Elementele calculului statistic
	g	g%	
0,1031	0,1035	100,4	N = 100,03
0,1164	0,1158	99,4	S = 0,64
0,1001	0,1007	100,6	S = 0,26
0,1113	0,1119	100,5	
0,1026	0,1035	100,8	e% = 0,26%
0,2394	0,2379	99,4	A = 100,03±0,26

CONCLUZII

Pe baza reacției de precipitare a 1,4-benzodiazepinelor cu acidul fosfomilibdenic s-au realizat două metode de determinare cantitativă a Napotonului. Metoda turbidimetrică este precisă, sensibilă și ușor de executat. Metoda titrimetrică prezintă, de asemenea o precizie ridicată. Ambele metode se pot aplica la determinarea clordiazepoxidului din forme farmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

1. POPOVICI IULIANA — Studiul analitic al unor medicamente din clasa 1,4-benzodiazepinelor utilizate ca tranchilizante, Teză de doctorat, I.M.F., București, 1978.
2. MORAIT GH. ȘI COLAB. — Noi metode de dozare acido-bazică indirectă a 1,4-benzodiazepinelor folosind heteropoliacizi. Comunicare la Simpozionul „Aspecte actuale ale medicamentului legate de structură, acțiune, tehnologie și calitate", Iași, 5.XI.1977, în volum, p. 128—131.

3. POPOVICI IULIANA, DORNEANU V., CUCIUREANU RODICA, ŞTEFĂNESCU EUGENIA — *Rev. Chim.*, 1983, *34*, 6, 554—555.
4. POPOVICI IULIANA, DORNEANU V., CUCIUREANU RODICA, ŞTEFĂNESCU EUGENIA — *Rev. Chim.*, 1983, *34*, 7, 653—654.
5. POPOVICI IULIANA, DORNEANU V., CUCIUREANU RODICA, STAN MARIA — Comunicare la Simpozionul : „Aspecte actuale ale medicamentului legate de structură, acţiune, tehnologie şi calitate", Iaşi, 5.XI.1977, în volum, p. 156—158.
6. POPOVICI IULIANA, DORNEANU V., CUCIUREANU RODICA — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 8, 805—808.
7. POPOVICI IULIANA, DORNEANU V., CUCIUREANU RODICA — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 9, 926—927.
8. POPOVICI IULIANA, DORNEANU VASILE, CUCIUREANU RODICA — *Rev. Chim.*, 1983, *34*, 10, 945—947.
9. GHIMICESCU CAMELIA, STAN MARIA, DORNEANU V. — *Farmacia (Buc.)*, 1975, *23*, 3, 147—151.
10. STAN MARIA, DORNEANU V., GHIMICESCU CAMELIA — *Talanta*, 1977, *24*, 140—142.
11. MORAIT GH., PETRONIU L., CREANGĂ S., POPA CRINA — *Farmacia (Buc.)*, 1975, *23*, 3, 129—135.
12. MARCU P. — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1976.

Articol intrat în redacţie la 21.XI.1983.

Indicele de clasificare : 615.782—015.3.

SUMMARY

V. Dorneanu, Maria Stan, Maria Miftode, Iuliana Popovici — NEW METHODS FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF 1,4-BENZODIAZEPINES USING HETEROPOLYACIDS. II. TURBIDIMETRIC AND TITRIMETRIC DETERMINATION OF NAPOTON WITH PHOSPHOMOLYBDENUM ACID

A titrimetric and a turbidimetric method were developed for the determination of Napoton, using the precipitation reaction in acid medium of Napoton with phosphomolybdenum. The turbidimetric method is precise, sensitive and readily performed. The titrimetric method is likewise paticularly accurate.

Both methods can also be applied to other drugs of the 1,4-benzodiazepine class (Diazepam, Nitrazepam) and their pharmaceutical forms.

РЕЗЮМЕ

В. Дорняну, Мария Стан, Мария Мифтоде, Юлиана Попович — НОВЫЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТ. II. ТУРБИДИМЕТРИЧЕСКОЕ И ТИТРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАПОТОНА ФОСФОМОЛИБДЕНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Используя реакцию преципитации в кислотной среде Напотона с фосфомолибденовой кислотой, были разработаны два новых метода определения этого компонента: титриметрический и турбидиметрический.

Турбидиметрический метод точен, чувствителен и легко используется. Титриметрический метод также характеризуется особой точностью.

Оба метода можно использовать и для других медикаментов класса 1,4-бензодиазепинов (Диазепам, Нитразепам), как и для их фармацевтических форм.

O nouă metodă de separare şi detecţie a catecolaminelor prin cromatografie în strat subţire

C. Sârbu*, C. Măruţoiu**, C. Liteanu***

REZUMAT

În lucrare se prezintă o nouă metodă de separare şi detecţie a catecolaminelor şi a produşilor lor de descompunere. Metoda de separare se bazează pe fenomenul de repartiţie, folosind silicogelul R, impregnat cu butanol prin pulverizare. Pentru detecţie s-au utilizat soluţii de săruri de uranil, care prezintă o fluorescenţă verde, permiţînd detecţia compuşilor studiaţi la un nivel de concentraţii de 0,05 μg/spot.

Cotecolamine
Dozare
Cromatografie în straturi subţiri

Printre aminele de importanţă biologică se numără adrenalina, noradrenalina, dopamina şi serotonina. Acestea fac parte din grupul hormonilor, fiind secretate de glandele medulosuprarenale. Se cunosc şi produşi sintetici folosiţi ca medicamente. Din cauză că deosebirile structurale între aceşti hormoni sînt minime, fiind substanţe simpaticomimetice, au fost reuniţi sub denumirea de catecolamine.

Ca substanţe transmiţătoare ale stimulilor neurali, catecolaminele exercită numeroase influenţe asupra echilibrului hormonal din organism, asupra circulaţiei şi asupra produşilor de metabolism. Astfel, adrenalina şi, într-o mai mică măsură, noradrenalina acţionează asupra organismului animal, producînd contracţia vaselor sanguine şi provocînd prin aceasta o mărire a tensiunii arteriale, dilatînd pupila, accelerînd bătăile inimii şi inhibînd mişcările stomacului şi ale intestinului. Toate aceste efecte se produc şi atunci cînd se exercită sistemul nervos simpatic. În afară de acţiunea de reglare a tensiunii arteriale şi deci de repartizarea sîngelui în organism, adrenalina mai are o acţiune asupra metabolismului hidraţilor de carbon, în doze minime producînd glucozurie.

Efectele catecolaminelor sînt de scurtă durată, căci aceste substanţe sînt repede oxidate, mai ales în ficat. Descompunerea adrenalinei, ca şi a noradrenalinei produc la început acid vanilmandelic (acid 3-metoxi-4-hidroximandelic, VMA), în timp ce dopamina este convertită la acid homovanilic (acid 3-metoxi-4-hidroxifenilacetic, HVA). Serotonina (5-hidroxitriptamina), care se formează în corp prin decarboxilarea ami-

* Facultatea de mecanică, Institutul Politehnic Cluj-Napoca.
** Institutul de Chimie, Cluj-Napoca.
*** Facultatea de Tehnologie Chimică, Universitatea „Babeş-Bolyai", Cluj-Napoca.

noacidului esențial triptofan, are efect asupra presiunii sanguine și asupra sistemului nervos central. Serotonina este descompusă mai întîi de către monoaminooxidază în acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA), care este măsurat în urină și constituie un indicator pentru nivelul serotoninei în corp.

Acești produși de descompunere ai catecolaminelor prezintă o importanță deosebită, datorită faptului că numeroase stări patologice pot fi relevate prin investigarea excreției subiecților privind cei trei acizi : acidul 3-metoxi-4-hidroximandelic, acidul 3-metoxi-4-hidroxifenilacetic și acidul 5-hidroxiindolacetic.

O atenție deosebită se acordă nivelului de concentrație a acidului vanilmandelic, deoarece acesta permite diagnosticarea fenocromocitomului, ca o posibilă cauză a hipertensiunii. În felul acesta foarte multe cazuri pot fi, astăzi, mult mai ușor semnalate, permițînd îndepărtarea prin operație a tumorii, pacientul recăpătîndu-și sănătatea naturală, ca urmare a faptului că tensiunea revine la normal după operație.

În timp ce focromocitomul este luat în considerație mai ales la adulți, la copii, creșterea acidului vanilmandelic în urină este corelată cu neuroblastomul. Diagnosticul diferențial este posibil prin determinări simultane ale acizilor vanilmandelic și homovanilic. În timp ce ultimul este produs în condiții normale în feocromocitom, niveluri ridicate sînt găsite în neuroblastom. Neuroblastomul este una din cele mai comune tumori maligne găsite la copii. Diagnosticarea timpurie are o mare importanță, deoarece succesele terapeutice depind foarte mult de cît de repede începe tratamentul.

Testele de excreție a acidului 5-hidroxiindolacetic servesc pentru diagnosticarea sindromului cancerigen, relativ rar, cauzat de dezvoltarea slabă a tumorii, care în particular secretă cantități crescînde de serotonină (1).

Toate acestea au determinat un mare interes în ceea ce privește funcționarea și metabolismul aminelor biologice, fapt stimulat și de dezvoltarea recentă a unor metode de analiză simple și sensibile pentru detecția chimică și cistochimică a acestor compuși. Pentru separarea și determinarea catecolaminelor și a produșilor de descompunere se utilizează următoarele metode : cromatografia pe hîrtie (2, 5), cromatografia pe strat subțire (4, 6—9), cromatografia de repartiție (10, 11). În același scop s-a folosit adesea și cromatografia de gaze (12). Pentru detecție și identificare, cel mai adesea s-a utilizat o reacție de cuplare cu amine diazotate (3, 6—9). Metodele fluorimetrice s-au dovedit a fi mult mai sensibile în ceea ce privește detecția catecolaminelor, cele mai potrivite fiind cele de cuplare cu formaldehidă (13—16) sau prin marcare cu clorură de dansil (17). Cu toate acestea, cromatografia pe strat subțire (CSS) semicantitativă este metoda preferată datorită simplității, sensibilității și faptului că permite determinări în serie ce pot fi realizate într-un timp relativ scurt (1). În plus, cromatografia pe strat subțire permite probelor de urină să fie testate simultan pentru cei trei acizi (VMA, HVA și S-HIAA), un aspect extrem de binevenit în diagnosticul diferențial al neuroblastomului și sindromului cancerigen.

În lucrarea de față se prezintă o nouă metodă de separare pe strat subțire și detecție, sensibilă și foarte selectivă. În acest scop, s-a folosit cromatografia pe strat subțire de repartiție pe bază de silicagel R, impregnat cu butanol și cameră N saturată, precum și cameră S (Institutul

de chimie, Cluj-Napoca). Pentru detecție s-au folosit soluții apoase de săruri de uranil, care prezintă o fluorescență verde atît la 254 nm, cît și la 366 nm. Pe fondul verde al plăcii, catecolaminele apar sub formă de spoturi întunecate în ambele lungimi de undă. Faza mobilă a fost pe bază de acetat de etil, butanol, acid acetic, apă, iar limita de detecție vizuală a fost de 0,05 μg/spot pentru toți compușii testați.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

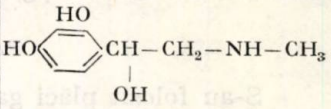
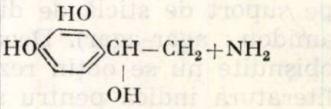
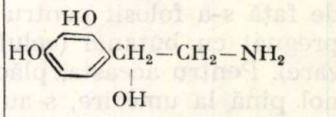
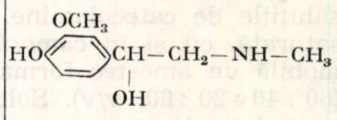
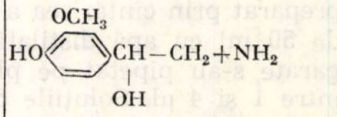
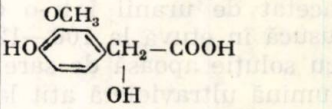
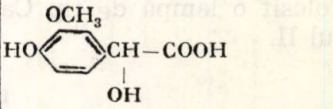
S-au folosit plăci gata preparate de silicagel R de grosime 0,5 nm pe suport de sticlă de dimensiuni 20×20 cm (liant organic pe bază de amidon : agar-agar). Deoarece s-a observat că pe plăcile de silicagel R obișnuite nu se obțin rezultate satisfăcătoare și plecînd de la faptul că literatura indică pentru separarea catecolaminelor celuloza, în lucrarea de față s-a folosit pentru separarea compușilor testați silicagelul R, impregnat cu butanol (celuloza este incompatibilă cu agentul de vizualizare). Pentru aceasta, plăcile gata preparate au fost pulverizate cu butanol pînă la umezire, s-au lăsat 30 min. în nișă, după care s-au pipetat soluțiile de catecolamine. Developările s-au efectuat atît în cameră N saturată, cît și în cameră S prin tehnica ascendentă, folosind ca fază mobilă un amestec format din : acetat de etil-butanol-acid acetic-apă (60 : 40 : 20 : 60, v/v). Soluțiile catecolaminelor studiate (tabelul I) s-au preparat prin cîntărirea a 0,0500 g din fiecare și aducerea la balon cotat de 50 ml cu apă distilată, acidulată slab cu HCl. Soluțiile astfel preparate s-au pipetat pe placă, folosind micropipete în volume cuprinse între 1 și 4 μl. Soluțiile de pulverizare s-au preparat folosind azotat și acetat de uranil într-o concentrație 1%. După developare, plăcile se usucă în etuvă la 100—120°C pentru 30 min., după care se pulverizează cu soluție apoasă de sare de uranil. După pulverizare se examinează la lumină ultravioletă atît la 254 nm, cît și la 366 nm. Pentru aceasta s-a folosit o lampă de tip Camag. Rezultatele obținute sînt redate în tabelul II.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Deși în literatură este preferată ca fază staționară pentru cromatografia pe strat subțire celuloza, noi am recurs la silicagelul R pentru că celuloza este incompatibilă cu sărurile de uranil (atinge fluorescența acestora). Așa cum reiese din tabelul II, separarea cea mai bună se obține prin cromatografia pe strat subțire de repartiție, folosind silicagelul R impregnat cu butanol și o cameră N saturată. De asemenea se observă că nu există deosebiri semnificative între rezultatele obținute cu camera N saturată și camera S ; pentru ambele cazuri s-au folosit plăci impregnate cu butanol. În cazul cînd s-a folosit o placă neimpregnată, chiar după o dublă developare, separarea nu este satisfăcătoare. Utilizarea sărurilor de uranil în scopul detecției catecolaminelor și a produșilor de metabolism ai acestora s-a dovedit a fi potrivită atît în ceea ce privește sensibilitatea, cît și selectivitatea. Interesant este faptul că, deși fluorescența sărurilor de uranil este cunoscută de foarte mult timp și cu toate că manifestă fluorescență atît la 254 nm, cît și la 366 nm, folosirea lor în cromatografia pe strat subțire este redusă (18—21). Mai mult, sărurile de uranil lărgesc posibilitățile de vizualizare în ultraviolet, deoarece, spre deosebire de luminoforii anorganici, acesta func-

Tabelul I

Catecolaminele și derivații acestora studiați

Nr. crt.	Denumirea uzuală	Denumirea chimică	Formula chimică
1	Adrealina Epinefrina Suprarenina	3,4-dihidroxifeniletanol-metilamină	
2	Noradrenalina Norepinefrina Arterenol Norartrinol	3,4-dihidroxi-feniletanol-amină	
3	Dopamina Hidroxitiramina Intropin	3, 4-dihidroxi-feniletilamină	
4	Metanefrina	3-metoci-4-hidroxifenil-etanolmetilamină	
5	Normetanefrina	3-metoxi-4-hidroxi-fenilentanolamină	
6	Acid homovanilic	Acid 3-metoxi-fenilacetic (HVA)	
7	Acid vanilmandelic	Acid 3-metoxi-4-hidroximandelic (VMA)	

Tabelul II

Valorile h × R_F ale catecolaminelor și derivaților acestora obținute cu faza mobilă acetat de etil : butanol : acid acetic : apă (60 : 40 : 20 : 60, v/v) în cameră N și S cu plăci impregnate cu butanol și neimpregnate

Nr. crt.	Denumirea compusului	hxR_F*		
		Cameră N saturată		Cameră S
		Placă impregnată	Placă neimpregnată Dublă developare	Placă impregnată
1	Adrenalină	30	57	31
2	Noradrenalină	39	69	41
3	Dopamină	44	77	44
4	Metanefrină	50	80	49
5	Normetanefrină	36	65	35
6	Acid homovanilic	94	100	95
7	Acid vanilmandelic	57	82	46

* $hxR_F = 100 \times R_F$

ţionează atît prin fenomenul de diminuare a fluorescenţei (22), cît şi prin stingerea fluorescenţei uraniului în urma unor interacţiuni chimice cu compuşii separaţi, cum este şi cazul aminelor biologice studiate în lucrarea de faţă. În plus în cazul de faţă, utilizarea sărurilor de uranil, pe lîngă o detecţie sensibilă (0,05 μg/spot), realizează şi o înaltă selectivitate, deoarece aminoacizii şi aminele obişnuite, care ar putea să interfereze, nu se vizualizează cu sărurile de uranil.

BIBLIOGRAFIE

1. GÖTZ W., SACHS A., WIMMER H. — Thin Layer Chromatography Fischer Verlag, Stuttgart — New York, 1980.
2. WEIS B., ROSSI G. V. — *Nature (Lond.)*, 1962, 195, 178.
3. McGEER E. G., CLARK W. H. — *J. Chromatograph.*, 1964, 14, 107.
4. VAHIDI A., SANKAR SIVA D. V. — *J. Chromatograph.*, 1969, 43, 135.
5. GUPTA S. K., SHARMA R. C. — *J. scient. ind. Res. India*, 1972, 31, 38 ; *Analyt. Abstr.*, 1972, 23, 4 048.
6. SAPIRA J. D. — *J. Chromatograph.*, 1969, 42, 134.
7. FLEMING R. M., CLARK W. C. — *J. Chromatograph.*, 1970, 52, 305.
8. BAUMANN P., SCHERER R., KRAMER W., MATUSSEK N. — *J. Chromatograph.*, 1971, 59, 463.
9. ROSER R., TOCCI P. M. — *J. Cromatograph.*, 1972, 72, 207.
10. KNOX J. H., JURAND J. — *J. Chromatograph.*, 1976, 125, 89.
11. ANGGARD E., SJÖQUIST B., SJÖSTRÖM R. — *J. Chromatograph.*, 1970, 50, 251.
12. ANGGARD E., SEDBALL G. — *Anal. Chem.*, 1969, 41, 1 250.
13. COWLES E. J., CHRISTENSEN G. M., HILDING A. G. — *J. Cromatograph.*, 1968, 35, 389.
14. AURES D., FLEMING R., HAKANSON R. — *J. Chromatograph.*, 1968, 33, 480.
15. BJÖRKLUND A., FALCK B., HAKANSON R. — *J. Chromatograph.*, 1969, 40, 186.
16. BJÖRKLUND A., FALCK B., HAKANSON R. — *Anal. Biochem.*, 1970, 35, 264 ; *Anal. Abstr.*, 1971, 20, 3228.
17. KITANI K., IMAI K., TAMURA Z. — *Chem. pharm. Bull. Tokyo*, 1970, 18, 1 495 ; *Anal. Abstr.*, 1971, 20, 4 138.
18. PARIS R. — *Prod. Pharm.*, 1960, 15, 347.
19. BORYSEWICZ S. — *Acta polon. pharm.*, 1966, 23, 187.
20. SCHERZ H., WEISZ G. — *Mikrochim. Acta.*, 1967, 2, 307.
21. TIWARI K. P., MINOCHA P. K., RATHORE Y. K. S., MASOOD M. — *Chromatographia*, 1979, 12, 305.
22. TYIKÁK E. — A reteg-kromatográfia zsebkönyve, Müszaki Könyvkiadó, Budapesta, 1979.

Articol intrat în redacţie la 5.XI.1983.

Indicele de clasificare : 615.361.452—092 : 545.844.

SUMMARY

C. Sârbu, C. Măruţoiu, C. Liteanu — NEW METHOD FOR THE SEPARATION AND DETECTION OF CATECHOLAMINES BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

A new method for the separation and detection of catecholamines and their break down products is described. The method is based on the distribution phenomenon, using silicagel R, pulverized with butanol. For detection solutions of uranyl salts were used, their green fluorescence permitting detection of the compounds studied at concentrations of 0.05 μg/spot.

РЕЗЮМЕ

К. *Сырбу*, К. *Мэруцою*, К. *Литяну* — НОВЫЙ МЕТОД СЕПАРАЦИИ И ДЕТЕКТИРОВАНИЯ КАТЕКОЛАМИНОВ ПУТЕМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ

В работе излагается новый метод сепарации и детектирования катехоламинов и их продуктов распада. Метод сепарации основывается на явлении распределения, используя силикагель R, пропитанный бутанолом путем распыления. Для детектирования использовались соли уранила с зеленой флюоресценцией, способствующей детектированию изучаемых соединений на уровне концентрации 0,05 μg/spot.

Noi metode de determinare cantitativă a 1,4—benzodiazepinelor folosind heteropoliacizi

I. Dozarea acido-bazică indirectă a Napotonului, Diazepamul şi Nitrazepamului cu acid silicowolframic

Iuliana Popovici, V. Dorneanu, Maria Stan

Facultatea de Farmacie, Iaşi

REZUMAT

S-au elaborat noi metode de dozare acido-bazică indirectă a 1,4-benzodiazepinelor — Napoton, Diazepam şi Nitrazepam — folosind reacţia de precipitare cu acidul silicowolframic în mediu neapos, protofilic, creat de dimetil-formamidă.

Prin dizolvarea precipitatelor în acest solvent, nivelîndu-se funcţia acidă asociată din precipitat şi denivelîndu-se funcţia bazică, se poate titra cu soluţie de metoxid de potasiu 0,1 N, în prezenţa albastrului de timol sau a albastrului de brom timol, ca indicatori.

Calculul statistic al rezultatelor obţinute arată că metodele sînt exacte şi reproductibile, erorile de titrare fiind mici, înscrise în limita metodelor protometrice anhidre.

Metodele de dozare propuse se pot aplica şi pentru determinarea cantitativă a 1,4-benzodiazepinelor din diferite forme farmaceutice.

Benzodiazepine
Dozare

Prezenţa în molecula 1,4-benzodiazepinelor a atomilor de azot cu perechi de electroni neparticipanţi, ce le conferă caracter bazic, dă posibilitatea precipitării lor cu o serie de reactivi, între care şi heteropoliacizii. Astfel, cu acidul silicowolframic, 1,4-benzodiazepinele formează precipitate foarte greu solubile, cu greutate moleculară mare, studiate şi utilizate de unii autori pentru determinarea gravimetrică a acestor compuşi (1, 2).

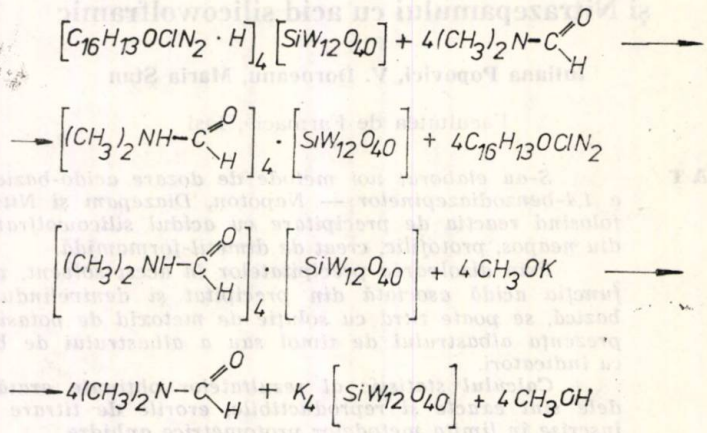
Proprietatea silicowolframaţilor benzodiazepinici de a se dizolva în solvenţi polari ne-a determinat să aplicăm pentru determinarea cantitativă a 1,4-benzodiazepinelor o metodă de dozare acido-bazică indirectă, în mediu neapos, metodă preconizată iniţial pentru alcaloizi (3), dar care poate fi generalizată şi la alte substanţe cu funcţie bazică.

În cercetările noastre ne-am propus determinarea cantitativă a Napotonului, Diazepamului şi Nitrazepamului (4, 5), conform următorului principiu : 1,4-benzodiazepina se precipită din mediul acid cu o solu-

ție de acid silicowolframic ; precipitatul separat prin filtrare (creuzet G_4) se dizolvă în dimetilformamidă, după care se titrează cu metoxid de potasiu 0,1 N, în prezența albastrului de timol, respectiv albastru de bromtimol, ca indicatori.

Am folosit dimetilformamida ca solvent, datorită efectului de solubilitate foarte mare al acesteia, care creează un sistem omogen adecvat titrărilor în mediu neapos și care, în același timp, prin efectul prototropic nivelator, suficient de pronunțat, manifestat față de silicowolframat, permite determinarea cantitativă a funcției acide asociate din precipitat.

Ca soluție titrantă am utilizat metoxidul de potasiu, în benzen-alcool metilic 850 : 150, iar ca indicatori albastrul de timol și albastru de bromtimol ; au loc reacțiile din figura 1.



Dacă se ține seama că la 1 mol de acid silicowolframic corespund 4 moli de bază, iar acidul silicowolframic are 4 protoni ce pot fi cedați, se poate considera că echivalentul gram al derivatului 1,4-benzodiazepinic va fi masa moleculară.

Reactivi folosiți :

1. Soluție apoasă de acid silicowolframic 3%.
2. Acid clorhidric concentrat p.a.
3. Soluție de acid clorhidric diluat 1% și 10%.
4. Soluție de acid acetic glacial.
5. Soluție de metoxid de potasiu 0,1 N, la care i se stabilește factorul de normalitate pe acid benzoic sau acid succinic, în dimetilformamidă, atît în prezență de albastru de timol, cît și albastru de bromtimol.
6. Dimetilformamidă p.a.
7. Metanol absolut.
8. Albastru de timol : soluție 0,1% în metanol anhidru.
9. Albastru de bromtimol : soluție 0,3% în metanol anhidru.

DETERMINAREA NAPOTONULUI

Se cîntăresc în balanță analitică probe de 0,1000—0,1500 g Napoton, se aduc cantitativ cu 50 ml acid clorhidric 10% într-un pahar Berzelius, se adaugă încă 50 ml apă distilată, după care se precipită cantitativ cu soluție de acid silicowolframic. Se filtrează printr-un creuzet G_4

precipitatul se spală de trei ori cu cîte 10 ml acid clorhidric 10% şi de 3—4 ori cu cîte 10 ml metanol anhidru. Precipitatul se usucă la etuvă la 100°C, timp de 10 min. ; se dizolvă în 20—30 ml dimetilforamidă şi se titrează cu metoxid de potasiu 0,1 N, în prezenţa albastrului de timol, pînă la viraj albastru. Pentru calcul se ţine seama că :

1 ml CH_3O K 0,1 N titrează 0,029975 g Napoton.

Rezultatele determinărilor sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Determinarea titrimetrică indirectă a Napotonului cu acidul silicowolframic în mediu aprotonic

Nr. determinărilor	Naponon luat în lucru (g)	Napoton găsit		Eroare faţă de medie
		g	g%	
1	0,0977	0,09759	99,89	0,04
2	0,0980	0,09770	99,75	0,10
3	0,1004	0,10023	99,84	0,01
4	0,1151	0,11498	99,90	0,05
5	0,1155	0,11548	99,99	0,14
6	0,1163	0,11619	99,91	0,06
7	0,1237	0,12363	99,95	0,10
8	0,1373	0,13679	99,63	0,22
9	0,1438	0,14352	99,81	0,04
10	0,1495	0,14929	99,86	0,01

$n = 10$
$M = 99,85$
$S = 0,1040$
$S_m = 0,03$
$\alpha = 0,95$
$t\alpha = 0,26$
$A = 99,85 \pm 0,06$

DETERMINAREA DIAZEPAMULUI

Se cîntăresc la balanţa analitică probe de 0,1000—0,1500 g Diazepam. Se aduc cantitativ într-un vas de precipitare, dizolvîndu-se în 100 ml alcool metilic anhidru, se acidulează cu acid clorhidric concentrat (aproximativ 3—5 ml) şi se precipită cu soluţie de acid silicowolframic, adusă în mici porţiuni şi sub agitare. Precipitatul se separă prin filtru cantitativ sau creuzet filtrant G_4, se spală cu 20—30 ml acid clorhidric 1% şi în final cu 20—30 ml acetonă. Precipitatul uscat se dizolvă în 20—30 ml dimetilformamidă, culegîndu-se lichidul într-un vas de titrare uscat. Se adaugă 3—4 picături albastru de timol şi se titrează cu soluţie de metoxid de 0,1 N, pînă la viraj albastru. Pentru calcul se ţine seama că :

1 ml CH_3OK 0,1 N titrează 0,028474 g Diazepam.

Rezultatele determinărilor sînt prezentate în tabelul II.

DETERMINAREA NITRAZEPAMULUI

Se cîntăresc la balanţa analitică probe de 0,1000—0,1500 g Nitrazepam, se dizolvă cu 10 ml acid acetic glacial într-un pahar Berzelius. Se adaugă 10 ml acid clorhidric concentrat, după care se diluează cu apă

distilată la 100 ml și se precipită cantitativ cu soluție de acid silicowolframic. După filtrare și spălare, ca și la determinarea Napotonului, se dizolvă precipitatul uscat în dimetilformamidă și se titrează cu metoxid

Tabelul II

Determinarea titrimetrică indirectă a Diazepamului cu acidul silicowolframic în mediu aprotonic

Nr. determinărilor	Diazepam luat în lucru (g)	Diazepam găsit		Eroare față de medie
		g	g%	
1	0,1042	0,1039	99,71	—
2	0,1147	0,1145	99,82	0,11
3	0,1088	0,0185	99,72	0,01
4	0,1071	0,1068	99,71	—
5	0,1409	0,1405	99,71	—
6	0,1356	0,1351	99,63	0,08
7	0,1378	0,1374	99,70	0,01
8	0,1485	0,1479	99,69	0,02
9	0,1205	0,1201	99,66	0,05
10	0,1215	0,1212	99,75	0,04

$n = 10$
$M = 99,71$
$S = 0,050$
$S_m = 0,016$
$\alpha = 0,95$
$t\alpha = 2,26$
$A = 99,71 \pm 0,03$

Tabelul III

Determinarea titrimetrică indirectă a Nitrazepamului cu acidul silicowolframic în mediu aprotonic

Nr. determinărilor	Nitrazepam luat în lucru (g)	Nitrazepam găsit		Eroare față de medie
		g	g%	
1	0,0932	0,09310	99,89	0,05
2	0,1039	0,10363	99,74	0,09
3	0,1073	0,10708	99,80	0,03
4	0,1082	0,10810	99,91	0,08
5	0,1137	0,11350	99,82	0,01
6	0,1164	0,11600	99,65	0,18
7	0,1175	0,11748	99,99	0,16
8	0,1240	0,12370	99,75	0,08
9	0,1355	0,13543	99,95	0,12
10	0,1490	0,14876	99,84	0,01

$n = 10$
$M = 99,834$
$S = 0,1037$
$S_m = 0,032$
$\alpha = 0,95$
$t\alpha = 2,26$
$A = 99,834 \pm 0,07$

de potasiu 0,1 N, în prezența albastrului de bromtimol, pînă la virajul verde intens. În cazul Nitrazepamului nu se obține un viraj net prin utilizarea albastrului de timol. Pentru calcul se ține seama că :

1 ml CH_3OK 0,1 N titrează 0,02813 g Nitrazepam.

Rezultatele determinărilor sînt prezentate în tabelul III.

CONCLUZII

Folosind reacția de precipitare în mediu acid a 1,4-benzodiazepinelor (Napoton, Diazepam și Nitrazepam) cu acid silicowolframic s-au elaborat noi metode de dozare acido-bazică a celor trei substanțe în mediu neapos, protofilic, creat de dimetilformamidă.

Prin dizolvarea precipitatelor în acest solvent, nivelîndu-se funcția bazică, se poate titra cu soluție de metoxid de potasiu 0,1 N în prezența albastrului de timol sau albastrului de bromtimol, ca indicatori.

Calculul statistic al rezultatelor obținute arată că metodele sînt exacte și reproductibile, erorile de titrare fiind mici, înscrise în limita metodelor protometrice anhidre.

Metodele sînt expeditive și, prin folosirea dimetilformamidei, se asigură tot timpul titrărilor un sistem monofazic convenabil.

Folosind reacția de precipitare cu acid silicowolframic se pot doza derivații de 1,4-benzodiazepină în cantități mici (masa moleculară a precipitatului fiind mare) și din diferite forme farmaceutice, în care acidul silicowolframic realizează extracția bazei diazepinice, cu condiția ca în forma farmaceutică respectivă să nu existe substanțe care să precipite cu acidul silicowolframic.

BIBLIOGRAFIE

1. MARCU P. — Complecși enionici ai Cr (III), Cd *(II)*, Bi (III) și heteropoliacizi în analiza și controlul medicamentelor benzodiazepinice. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1976.
2. MORAIT GH., PETRONIU L., CREANGĂ S., POPA CRINA — *Farmacia (Buc.)*, 1975, 3, 129—134.
3. MORAIT GH. — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1969.
4. MORAIT GH., POPOVICI IULIANA, DORNEANU V., STAN MARIA — Noi metode de dozare acido-bazică indirectă a 1,4-benzodiazepinelor folosind heteropoliacizi. Comunicare la Simpozionul „Aspecte actuale ale medicamentului legate de structură, acțiune, tehnologie și calitate", Iași, 5.XI.1977, în volum, p. 128—131.
5. POPOVICI IULIANA — Studiul analitic al unor medicamente din clasa 1,4-benzodiazepinelor utilizate ca tranchilizante. Teză de doctorat, I.M.F. București, 1978.

Articol intrat în redacție la 21.XI.1983.

Indicele de clasificare : 615.782—015.3.

SUMMARY

Iuliana Popovici, V. Dorneanu, Maria Stan — NEW METHODS FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF 1,4-BENZODIAZEPINES USING HETEROPOLYACIDS. I. INDIRECT ACID-BASE DETERMINATION OF NAPOTON, DIAZEPAM AND NITRAZEPAM WITH SILICOWOLFRAM ACID

New methods were developed for the indirect acid-base determination of 1,4-benzodiazepines — Napoton, Diazepam and Nitrazepam — using the precipitation reaction with silicowolfram acid in protophilic non-aqeous medium created by dimethylformamide.

By dissolving the precipitates in this solvent, levelling the associated acid function in the precipitate and adjusting the basic function, the titer may be determined with a potassium metoxide 0.1 N solution, in the presence of thymol blue or thymol brome blue as indicators.

Statistical calculation of the results showed that the methods are accurate and reproductible, titration errors being within the limits of anhydric protometric methods.

The methods may also be applied for the quantitative determination of 1,4-benzodiazepines in different pharmaceutical forms.

РЕЗЮМЕ

Юлиана Попович, В. Дорняну, Мария Стан — НОВЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТ. I. НЕПРЯМАЯ КИСЛОТНОЩЕЛОЧНАЯ ДОЗИРОВКА НАПОТОНА, ДИАЗЕПАМА И НИТРАЗЕПАМА СИЛИКОВОЛЬФРАМНОЙ КИСЛОТОЙ

Были разработаны новые методы непрямой коислотнощелочной дозировки 1,4-бензодиазепинов — Напотона, Диазепама и Нитразепама — используя реакцию преципитации с силиковольфрамной кислотой в неводной среде, созданной диметилформамидом.

Путем растворения преципитатов в данном растворителе, уравновешивая кислотную функцию в преципитате и денивелируя щелочную функцию можно тритровать раствором метоксида калия 0,1 N, в присутствии тимолового синего или бромтимолового синего в качестве индикаторов.

Статистическое вычисление полученных результатов показывает, что методы точны и воспроизводимы, ошибки титрования незначительные, в пределах протометрических безводных методов.

Предлагаемые методы дозировки можно применять и для количественного определения 1,4-бензодиазепинов в различных фармацевтических формах.

Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici
VI. Studiul spectral în ultraviolet și vizibil al unor derivați azoici ai α-(N-izobutilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil

Gh. Zuchi, Ba Goran

Facultatea de farmacie, I.M.F., București

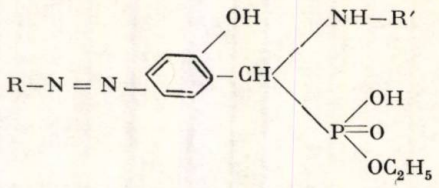
REZUMAT *Prin diazotarea unor componente aminice aromatice și cuplarea sărurilor de diazoniu ale acestora cu α-(N-izobutilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil s-au obținut 10 noi compuși azoici cu o structură diferită, asupra acestora efectuîndu-se un studiu spectral în ultraviolet și vizibil, atît în funcție de solvent cît și de pH. S-a constatat că prin introducerea unor grupări cromofore structura compusului inițial este mult modificată, apărînd efecte batocrome datorate conjugărilor p-π dintre cromofori și nucleele benzenice din moleculă. Atît banda E_1 cît și banda B ale benzenului sînt mult deplasate batocrom, lungimea de undă ajungînd pînă la 220 nm și respectiv 277—280 nm. În domeniul vizibil apar deplasări ale maximelor de absorbție evaluate pînă la 490 nm pentru izomerii parasubstituiți și în soluții alcaline. În solvent organic (metanol 95%) maximele de absorbție au valori medii în raport cu cele citite la pH acid sau alcalin.*

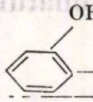
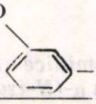
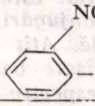
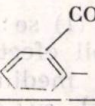
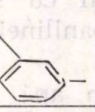
Azoderivați
Spectrometrie

În continuarea cercetărilor întreprinse de autori (1) se prezintă în această lucrare studiul spectral în ultraviolet și vizibil efectuat asupra a 10 noi compuși azoici obținuți prin cuplarea în mediu alcalin a α-(N-izobutilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil cu sărurile de diazonin ale anilinei, o,m,p-hidroxianilinei, o,m,p-nitroanilinei și a acizilor o,m,p-aminobenzoici (tabelul I).

Reactivi și aparatură. S-au preparat soluții în apă distilată și metanol de 95% cu concentrații inițiale cuprinse între $9{,}99 \cdot 10^{-4}$M și $1 \cdot 10^{-3}$M. Soluțiile apoase s-au obținut prin dizolvarea compușilor azoici în 2 ml NaOH 0,1 N și completare cu apă distilată pînă la 25 ml, iar cele alcoolice prin simpla solubilizare în metanol de 95%. Spectrele au fost efectuate la spectrofotometrul Specord UV—VIS cu înregistrare automată în domeniul 50 000—13 000 cm^{-1}, în cuve de 1 cm utilizîndu-se ca martori solvenții respectivi.

Tabelul I



Nr. crt.	R	R′	Denumirea
1		$-CH_2-CH(CH_3)_2$	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-fenilazo-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic
2		,,	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(2′-hidroxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic
3		,,	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(3′-hidroxifenilazol)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic
4		,,	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(4′-hidrofenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic
5		,,	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(2′-nitrofenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic
6		,,	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(3′-nitrofenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic
7		,,	Est. monocetilic al ac-2-hidroxi-5-(4′-nitrofenilazo)-α-N - izobutilaminobenzilfosfonic
8		,,	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(2′-carboxifenilazo-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic
9		,,	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(3′-carboxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic
10		,,	Est. monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(4′-carboxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic

SPECTRELE ELECTRONICE ÎN ULTRAVIOLET

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-fenilazo-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic prezintă în soluție acidă o zonă cuprinsă între 227,2 și 250 nm cu o valoare medie la 238 nm (fig. 1, 1 a pct. a, b).

Pentru soluțiile alcaline apare un maxim la 277,7 nm (fig. 1 c—f), iar pentru cele metanolice două absorbții la 204,4 nm (efect hipercrom) și 238 nm (g).

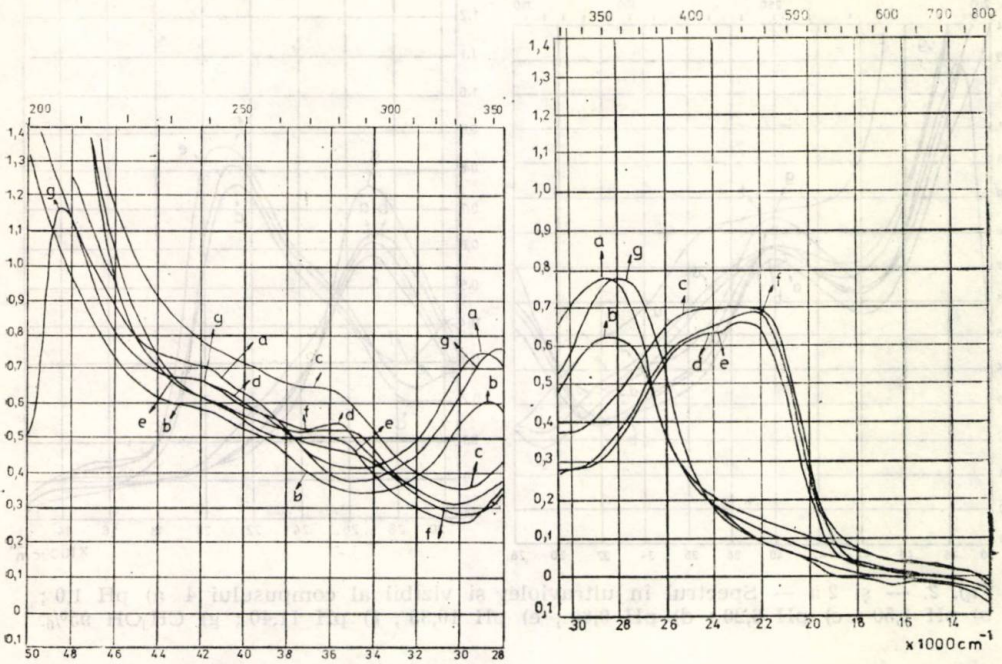


Fig. 1. — și 1 a — Spectrul în ultraviolet și vizibil al comp. 1 a) pH 1,91 ; b) pH 2,30 ; c) pH 11,20 ; d) 11,50 ; e) pH 11,60 ; f) pH 11,75 ; g) CH_3OH 95%.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-hidroxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic are în mediu acid două maxime de absorbție la 250 nm și 277,7 nm, care în soluții alcaline se transformă într-o zonă mai largă, unde se poate evalua un pic la 302 nm (pH 11,20), iar în metanol absorbțiile au un efect hipercrom pentru ambele maxime de la 205,3 nm și 250 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-hidroxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic în soluții cu pH acid evidențiază un maxim la 217,3 nm și altul la 250 nm, care a suferit un efect hipocrom. Cu creșterea pH-ului efectul batocrom se conturează cu pregnanță, la λ=263,1 nm. Pentru maximele de absorbție în soluție metanolică se observă efecte hipercrome la λ=208,3 nm și hipocrome la 250 nm în raport cu soluția ce are pH-ul 11,40.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-hidroxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic este caracterizat printr-un maxim la 250 nm comun atît soluțiilor acide, cît și celor alcaline (pH 10,35) (fig. 2 a—c). La o valoare mai mare de pH se observă aplatizarea acestui maxim într-o regiune cuprinsă între 238 și 290 nm (pct. f). Toate soluțiile alcaline mai prezintă o zonă de absorbție între 300 și 333,3 nm cu un pronunțat efect hipocrom (pct. d—f), în timp ce în solvent organic absorbțiile au puternice efecte hipercrome (pct. g).

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-nitrofenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic își grupează maximele de absorbție astfel :

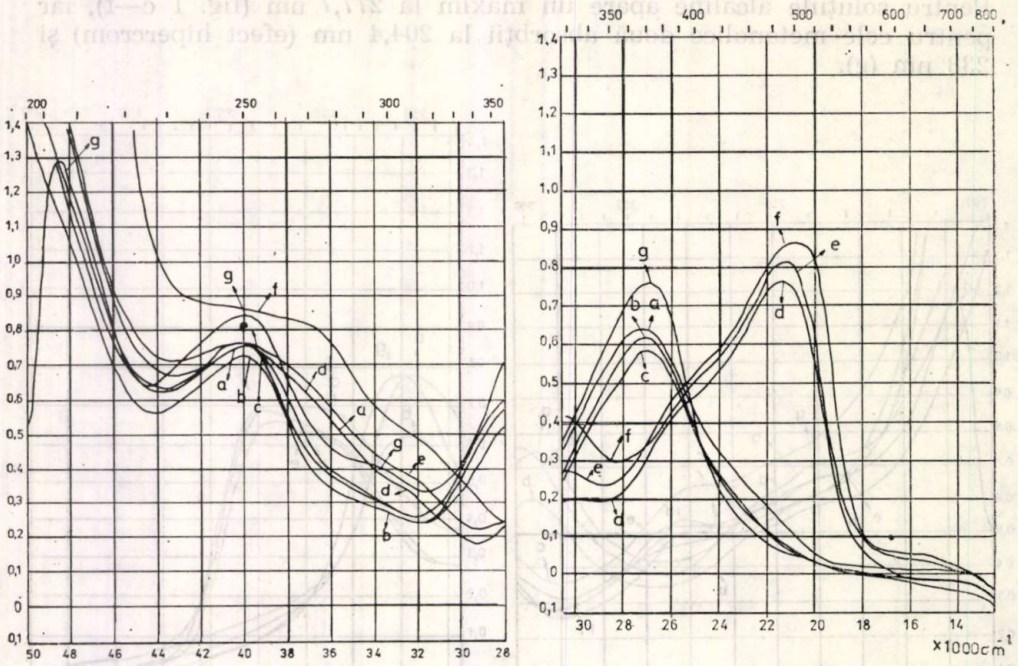


Fig. 2. — şi 2 a — Spectrul în ultraviolet şi vizibil al compusului 4 a) pH 1,0 ; b) pH 1,50 ; c) pH 6,20 ; d) pH 9,60 ; e) pH 10,35 ; f) pH 11,40 ; g) CH_3OH 95%.

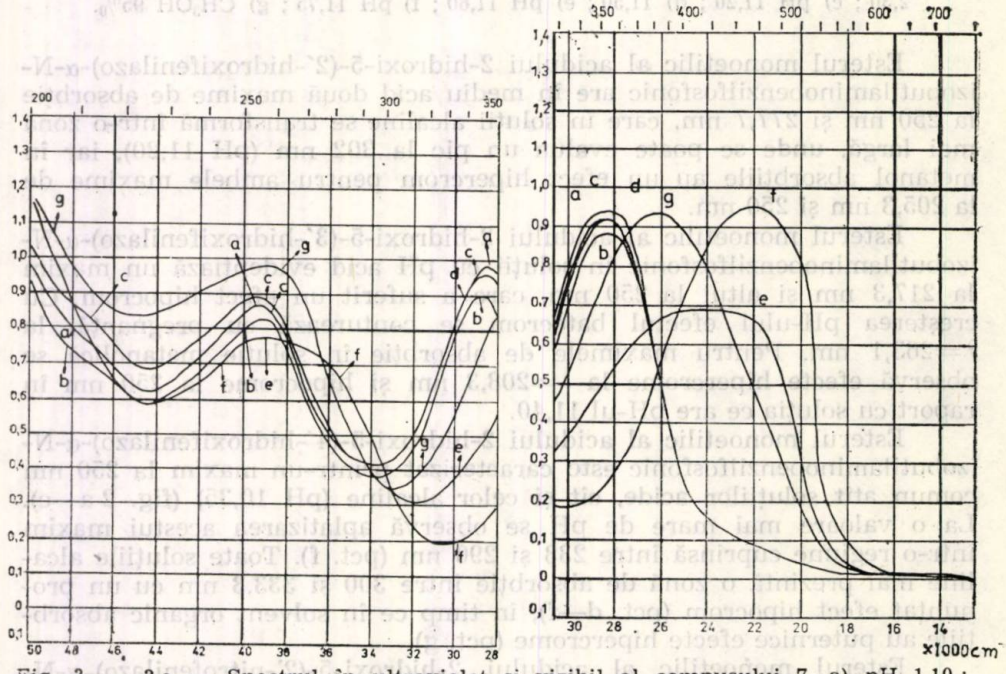


Fig. 3. — 3 a — Spectrul în ultraviolet şi vizibil al compusului 7. a) pH 1,10 ; b) pH 2,0 ; c) pH 3,80 ; d) pH 7,0 ; e) pH 9,30 ; f) pH 11,60 ; g) CH_3OH 95%.

a) în mediu acid la 263,1 nm ; b) în mediu alcalin între 250 și 277,7 nm ; c) în metanol la 206,6 nm și 263,1 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-nitrofenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic prezintă în mediu acid un maxim de absorție la 255,1 nm și la 263,1—276,2 nm în soluțiile cu pH alcalin. La soluția metanolică se constată efecte hipercrome pentru ambele maxime de la 204 nm și 256,4 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-nitrofenolazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic are un singur maxim de absorbție în mediu alcalin între 250 și 267,3 nm (fig. 3, 3 a e—f), care se scindează în două zone între 212,7—227,2 nm și 255,1 nm (a—d). Pentru soluțiile alcoolice se poate face aceeași remarcă, ele prezentînd efecte hipocrome pentru lungimea de undă de la 204 nm și 256,4 nm.

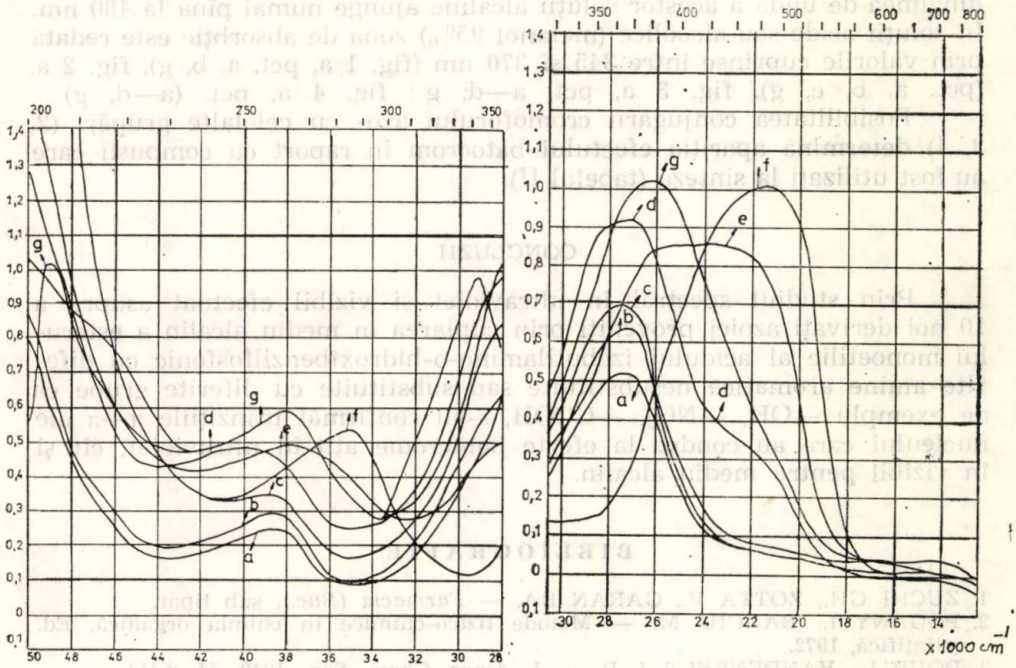


Fig. 4. — și 4 a — Spectrul în ultraviolet și vizibil al compusului 10. a) pH 0,90 ; b) pH 1,90 ; c) 2,90 ; d) pH 5,70 ; e) pH 8,90 ; f) pH 11,40 ; g) CH_3OH 95%.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-carboxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic se caracterizează printr-un maxim la 250 nm în mediu acid și o zonă de absorbție cuprinsă între 240 și 277,7 nm pentru cel alcalin, iar în soluții de metanol 95% apare același efect hipercrom pentru 206,6 nm și 250 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-carboxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic are, de asemenea, următoarele valori : a) în mediu acid două zone între 217,3—219,2 nm și 248,7—260 nm ; b) în mediu alcalin două maxime de absorbție în funcție de pH-ul soluțiilor, la 261,7 nm și 277,7 nm ; c) în alcool metilic două valori la 212,7 nm și 256,4 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-carboxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic își grupează maximele de absorbție la 259 nm (pH<7), 263,1 nm (pH>7) și 204,5 nm și 259 nm (în soluție metanolică) (fig. 4, 4 a a—g).

SPECTRELE ELECTRONICE ÎN VIZIBIL

În acest domeniu se pot evidenția două maxime de absorbție, în funcție de coloratia pe care derivații azoici o au în mediu acid sau alcalin. Astfel, efectele batocrome apar pregnant la soluțiile cu pH alcalin, lungimile de undă fiind cuprinse între 400—500 nm la acei compuși care conțin o grupă hidroxil (fig. 2 a, pct. d—f), —NO_2 (fig. 3 a, pct. e, f), —COOH (fig. 4 a, pct. e, f), aceste rezultate fiind redate și în tabelul II unde se menționează absorbtivitățile molare specifice. Atunci cînd amina aromatică folosită la diazotare nu conține o grupă cromoforă, lungimea de undă a acestor soluții alcaline ajunge numai pînă la 480 nm. În soluții acide sau alcoolice (metanol 95%) zona de absorbție este redată prin valorile cuprinse între 345 și 370 nm (fig. 1 a, pct. a, b, g), fig. 2 a, (pct. a, b, c, g), fig. 3 a, pct. a—d, g ; fig. 4 a, pct. (a—d, g).

Posibilitatea conjugării cromoforului azo- cu celelalte grupări (2, 3, 4) determină apariția efectului batocrom în raport cu compușii care au fost utilizați la sinteză (tabelul II).

CONCLUZII

Prin studiul spectral în ultraviolet și vizibil efectuat asupra a 10 noi derivați azoici proveniți prin cuplarea în mediu alcalin a esterului monoetilic al acidului izobutilamino-o-hidroxibenzilfosfonic cu diferite amine aromatice nesubstituite sau substituite cu diferite grupe ca de exemplu —OH, —NO_2, —COOH, s-au confirmat tranzițiile π—π ale nucleului care au condus la efecte batocrome atît în ultraviolet, cît și în vizibil pentru mediu alcalin.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., ZOTTA V., GARAN BA. — *Farmacia (Buc.)*, sub tipar.
2. POGANY I., BANCIU M. — Metode fizico-chimice în chimia organică, Ed. științifică, 1972.
3. DOUB L., VANDENBELT J. B. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, *71*, 2 414.
4. DOUB L., VANDENVELT J. B. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4 535.

Articol intrat în redacție la 11.I.1983

Indicele de clasificare : 615.778.24 : 616—073.584.

EXTINȚIILE MOLARE SPECIFICE

Nr. crt.	G.M.	Concentr. inițiale (25 ml)	Concentr. citite	Concentr. 1 ml	Proba	pH	λ	A n	A sp	λ	A n	A sp	λ	A n	A sp	λ	A n	A sp	λ	A n	A sp
1	391,41	a = 0,00981 g C‰ = 0,3924 g M = 1 · 10⁻³	C‰ = 0,01962 g M = 5 · 10⁻⁵ (H_2O)	1,962 · 10⁻⁵ g	a	1,90				227,2—250	0,70	35714	—	—	—	350,6	0,78	39795	—	—	—
					b	2,30				227,2—250	0,58	29591	—	—	—	350,6	0,78	31632	—	—	—
					c	11,20							277,7	0,64	32653	—	—	—	400,0—460,0	0,69	35204
					d	11,50							277,7	0,54	27551	—	—	—	429,9—444,8	0,66	33673
		b = 0,00984 g C‰ = 0,3939 g M = 1 · 10⁻³	C‰ = 0,01968 g M = 5 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	1,968 · 10⁻⁵ g	e	11,60							277,7	0,50	25510	—	—	—	429,9—444,8	0,67	34183
					f	11,75							277,7	0,52	26530	—	—	—	444,8	0,68	34696
					g	CH_3OH	204,4	1,17	59693	238,0	0,66	33673				357,1	0,78	39795			
2	407,41	a = 0,01021 g C‰ = 0,4084 M = 1 · 10⁻³	C‰ = 0,02042 g M = 5 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,042 · 10⁻⁵ g	a	1,00				250	0,70	34313	277,7	0,54	26470	357,1—416,6	0,40	19607	—	—	—
					b	1,60				250	0,66	32352	277,7	0,52	25490	357,1—416,6	0,37	18137	—	—	—
					c	2,50				250	0,74	36274	277,7	0,59	28921	357,1—416,6	0,45	22058	—	—	—
					d	9,90							290,0—333,0	0,62	30392	—	—	—	495,0	0,36	17647
		b = 0,01018 g C‰ = 0,4072 M = 9,99 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02036 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,036 · 10⁻⁵ g	e	10,30							290,0—333,0	0,62	30392	—	—	—	495,0	0,37	18137
					f	11,20							302,0	0,70	34323	—	—	—	495,0	0,38	18627
					g	CH_3OH	205,3	1,40	68965	250	0,80	39408	—	—	—	360,0	0,45	22167	—	—	—
3	407,41	a = 0,01019 g C‰ = 0,4076 g M = 1 · 10⁻³	C‰ = 0,02038 g M = 5 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,038 · 10⁻⁵ g	a	1,60	217,3	0,86	41346	250	0,46	22660	—	—	—	347,2	0,62	30541	—	—	—
					d	2,25	217,3	0,80	39408	250	0,46	22660	—	—	—	347,2	0,58	28571	—	—	—
					g	6,75				255	0,66	32512	—	—	—	347,2	0,82	40394	—	—	—
					k	9,70							263,1	0,68	33497	—	—	—	480,0—500,0	0,94	46305
		b = 0,01017 g C‰ = 0,4068 g M = 9,98 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02034 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,034 · 10⁻⁵ g	l	10,30							263,1	0,74	36453	—	—	—	480,0—500,0	0,96	47290
					m	11,40							263,1	0,80	39408	—	—	—	480,0—500,0	0,98	48275
					n	CH_3OH	208,3	1,1	54187	250	0,6	29556	344,8	1,16	57142	347,2	1,08	53201	416,6	1,00	49261
4	407,41	a = 0,01018 g C‰ = 0,4072 g M = 9,99 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02036 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,036 · 10⁻⁵ g	a	1,0				250	0,76	37438	—	—	—	365,7	0,64	31527	—	—	—
					b	1,50				250	0,72	35467	—	—	—	370,3	0,62	30541	—	—	—
					c	6,20				250	0,76	37438	—	—	—	376,5	0,58	28571	—	—	—
					d	9,60				250	0,74	36453	300,0—333,3	0,34	16748	370,3—400,0	0,40	19704	468,1	0,76	37438
		b = 0,01018 g C‰ = 0,4072 g M = 9,99 · 10⁻⁵	C‰ = 0,02036 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,036 · 10⁻⁵ g	e	10,35				250	0,76	37438	300,0—333,3	0,36	17733	370,3—400,0	0,42	20689	468,1	0,82	40394
					f	11,40				238,0—290	0,88	43349	300,0—333,3	0,50	24630	370,3—400,0	0,46	22660	480,0	0,86	42364
					g	CH_3OH	205,7	1,28	63054	250	0,84	41379	—	—	—	370,3	0,75	36945	—	—	—
5	436,41	a = 0,01094 g C‰ = 0,4376 g M = 1 · 10⁻³	C‰ = 0,02188 g M = 5 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,188 · 10⁻⁵ g	a	2,2				263,1	0,58	26605	—	—	—	357,1	0,61	27981	454,5	0,10	04570
					b	6,4				263,1	0,57	26146	—	—	—	363,1	0,56	25688	454,5	0,18	08217
					c	6,8				263,1	0,58	26605	—	—	—	375,3	0,52	23853	454,5	0,26	11882
					d	7,1				263,1	0,58	26605	—	—	—	379,0	0,53	24311	454,5	0,36	16434
		b = 0,01087 g C‰ = 0,4348 g M = 9,96 · 10⁻⁵	C‰ = 0,02174 g M = 4,98 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,174 · 10⁻⁵ g	e	7,4				263,1	0,58	26605	—	—	—	—	—	—	416,6	0,51	23394
					f	9,80							250,0—277,7	0,48	22018	—	—	—	454,5	0,55	25229
					g	10,20							250,0—277,7	0,60	27522	—	—	—	461,2	0,62	28440
					h	CH_3OH	206,6	0,95	43577	263,1	0,42	19266	—	—	—	384,6	0,62	28440	—	—	—
6	436,41	a = 0,01091 g C‰ = 0,4364 g M = 9,99 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02182 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,182 · 10⁻⁵ g	a	1,10				255,1	0,82	37614	—	—	—	353,8	0,91	41743	—	—	—
					b	2,80				255,1	0,80	36697	—	—	—	353,8	0,89	40821	—	—	—
					c	3,30				255,1	0,82	37614	—	—	—	353,8	0,90	41284	—	—	—
					d	3,50				255,1	0,86	39449	—	—	—	353,8	0,94	43119			
		b = 0,01091 g C‰ = 0,4364 g M = 9,99 · 10⁻⁵	C‰ = 0,02182 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,182 · 10⁻⁵ g	e	8,70							263,1	0,74	33944	—	—	—	416,6—454,5	0,70	32110
					f	11,60							276,2	0,74	33944	—	—	—	454,5	0,93	42660
					g	CH_3OH	204	1,02	46788	256,4	0,88	40366	—	—	—	395,5	0,86	39449	—	—	—
7	436,41	a = 0,01091 g C‰ = 0,4364 g M = 9,99 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02182 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,182 · 10⁻⁵ g	a	1,10	212,7—227,2	0,75	34403	255,1	0,86	39449	—	—	—	353,8	0,94	43119	—	—	—
					b	2,00	212,7—227,2	0,68	31192	255,1	0,81	37155	—	—	—	353,8	0,89	40825	—	—	—
					c	3,80	212,7—227,2	0,83	38073	255,1	0,89	40825	—	—	—	353,8	0,93	42660	—	—	—
					d	7,00				255,1	0,86	39449	—	—	—	353,8	0,92	42201	—	—	—
		b = 0,01090 g C‰ = 0,4360 g M = 9,99 · 10⁻⁴	C‰ = 0,0218 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,180 · 10⁻⁵ g	e	9,30							250,0—267,3	0,78	35779	—	—	—	384,6—454,5	0,66	30275
					f	11,60							250,0—267,3	0,78	35779	—	—	—	454,5	0,95	43577
					g	CH_3OH	204	1,07	49082	256,4	0,98	44954	—	—	—	395,5	0,93	42660	—	—	—
8	435,42	a = 0,01091 g C‰ = 0,4364 g M = 1 · 10⁻³	C‰ = 0,02182 g M = 5 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,182 · 10⁻⁵ g	a	1,10				250	0,48	22012	—	—	—	361	0,67	30733	—	—	—
					b	2,20				250	0,44	20183	—	—	—	361	0,66	30275	—	—	—
					c	5,10				250	0,42	20000	—	—	—	361	0,65	29816	—	—	—
					d	9,00							240,0—277,7	0,40	18348	—	—	—	384,6	0,60	27522
		b = 0,01088 g C‰ = 0,4352 g M = 9,99 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02176 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,176 · 10⁻⁵ g	e	9,90							240,0—277,7	0,38	17431	—	—	—	393,7	0,60	27522
					f	11,50							240,0—277,7	0,38	17431	—	—	—	431,0	0,67	30733
					g	CH_3OH	206,6	1,28	58715	250	0,54	24844	—	—	—	367,6	0,71	32568	437,0—500,0	0,26	11981
9	435,42	a = 0,01088 g C‰ = 0,4352 g M = 9,9 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02176 g M = 4,99 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,176 · 10⁻⁵ g	a	1,10	219,2	1,08	49769	250	0,71	32718	—	—	—	357,1	0,93	42857	437,0—500	0,08	03686
					b	2,20	219,2	1,00	46082	250	0,71	32718	—	—	—	357,1	0,93	42857	437,0—500	0,12	05529
					c	5,10	213,3	1,04	47926	248,7	0,73	33640	—	—	—	357,1	0,95	43778	437,0—500	0,12	05529
					d	7,00	217,3	1,10	50629	248,7	0,77	35483	—	—	—	357,1	0,95	43778	437,0—500	0,13	05990
		b = 0,01086 g C‰ = 0,4344 g M = 9,97 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02172 g M = 4,98 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,172 · 10⁻⁵ g	e	9,90							261,7	0,55	25345	—	—	—	390,6—454,5	0,84	38709
					f	11,50							277,7	0,56	25806	—	—	—	454,5	0,95	45161
					g	CH_3OH	212,7	0,84	38709	256,4	0,55	25345	—	—	—	372,8	0,86	39631	437,0—500	0,26	11981
10	435,42	a = 0,01092 g C‰ = 0,4368 g M = 1 · 10⁻³	C‰ = 0,02184 g M = 5 · 10⁻⁵ (H_2O)	2,184 · 10⁻⁵ g	a	0,90				259	0,25	11467	—	—	—	366,5	0,51	23394	—	—	—
					b	1,90				259	0,29	13302	—	—	—	366,5	0,63	24311	—	—	—
					c	2,90				259	0,35	16055	—	—	—	366,5	0,69	31651	—	—	—
					d	5,70				250	0,46	21100	—	—	—	366,5	0,92	42201	437,0—500	0,33	15137
		b = 0,01097 g C‰ = 0,4388 g M = 1 · 10⁻⁴	C‰ = 0,02194 g M = 5 · 10⁻⁵ (CH_3OH 95%)	2,194 · 10⁻⁵ g	e	8,90							263,1	0,50	22931	—	—	—	384,6—454,5	0,85	38990
					f	11,40							284,9	0,53	24311	—	—	—	490	1,02	46788
					g	CH_3OH	204,5	1,06	48623	263,1	0,59	26940	—	—	—	379,6	1,02	46575	437,0—500	0,42	19178

Tableau II bis

Reacţia ionilor metalici cu berberina
II. Studiul comportării berberinei faţă de tiocianaţii metalici

Silvia Barbu, Michaela Pitea, V. Zaharia

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat comportarea sulfatului de berberină faţă de unii tiocianaţi metalici, izolîndu-se în stare solidă unele combinaţii complexe care au fost studiate spectrofotometric în absorbţie şi reflexie difuză. Ionii metalici generatori de complecşi se află situaţi într-un cîmp de coordonare aparţinînd în majoritate geometriei T_d, liganzii fiind anionii SO_4^{2-} şi SCN^-, cationul berberinium fiind în sfera de ionizare.*

Berberina
Tiocianaţi
Spectrofotometrie

Cunoaşterea comportării berberinei faţă de cationii metalici prezintă interes atît datorită legăturii care ar exista între potenţialul de complexare şi mecanismul acţiunii biologice, cît şi importanţei analitice determinată de posibilitatea aplicării reacţiilor în scopul îmbunătăţirii metodelor de analiză şi control.

Într-o lucrare anterioară am prezentat rezultatele studiului combinaţiilor obţinute pe baza reacţiei sulfatului de berberină cu unii sulfaţi ai metalelor tranziţionale, urmărind stabilirea geometriei de înconjurare a cationului metalic precum şi stabilirea grupărilor electronodonoare din moleculă, care participă la formarea legăturii metal-ligand (1).

Sărurile de berberină cu unele săruri metalice, în prezenţă de tiocianat de amoniu în exces formează precipitate mai abundente (2).

În lucrarea de faţă prezentăm rezultatele studiului întreprins asupra condiţiilor de sinteză şi proprietăţile fizicochimice ale unor combinaţii complexe formate de berberină cu tiocianaţii metalici.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru sinteza combinaţiilor complexe s-a utilizat sulfat de berberină, tiocianat de amoniu şi sulfaţi ai unor ioni ai metalelor tranziţionale ; Cr (III), Fe (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II), Cd (II).

Combinaţiile complexe s-au sintetizat prin amestecarea soluţiei apoase de sulfat de berberină cu soluţiile apoase ale sulfaţilor metalici

și soluție apoasă de tiocianat de amoniu luate în raport molar de 1 : 1 : 2 (0,001 moli respectiv 0,002 moli pentru tiocianatul de amoniu, dizolvați în cantitatea minimă de apă). Amestecul se lasă în repaus aproximativ 24 de ore la temperatura camerei. Precipitatul format se filtrează și se spală cu 5 ml apă.

Spectrele electronice s-au înregistrat în absorbție cu un spectrofotometru Specord UV-VIS pe soluții alcoolice de concentrație 10^{-5} m și în reflexie difuză utilizînd un spectrofotometru VSU-2P. Pentru înregistrarea spectrelor IR s-a utilizat un spectrofotometru Specord 75 IR și pastile în amestec cu KBr.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tiocianații metalici ai berberinei sînt substanțe microcristaline parțial solubile în apă, ușor solubile în solvenți organici (alcool). Raportul de combinare metal : cation berberinium : SO_2^{4-} : SCN^- este de 1 : 2 : 1 : 3, respectiv 1 : 2 : 1 : 3 în cazul ionului de Cr (III) (tabelul I).

Spectrele electronice ale tiocianaților metalici complecși prezintă toate cele patru benzi caracteristice cationului berberinium situate la aceleași numere de undă ca și în spectrul sulfatului de berberină, însă modificate hipercrom ca urmare a formării combinațiilor complexe, cele mai pronunțate fiind în cazul tiocianaților complecși ai ionilor de Cr (III), Mn (II) și Cd (II) (tabelul II) (1, 2).

Stabilirea geometriei de înconjurare a ionului metalic s-a făcut pe baza parametrilor spectrelor electronice, înregistrate în reflexie difuză în domeniul 25 000—5 000 cm^{-1}.

Poziția maximelor benzilor spectrelor electronice sugerează existența unor geometrii de înconjurare tetraedrică pentru complecșii ionilor de Fe (II), Co (II) și Ni (II) (tabelul III) (3). Pentru tiocianatul metalic al ionului de Cr (III) în spectrul electronic se rezolvă numai banda ν_1 situată la 16 393 cm^{-1}, benzile ν_2 și ν_3 fiind mascate de benzile intraligand ale cationului berberinium.

Tiocianatul complex al ionului de Fe (II) prezintă o bandă situată la 16 129 cm^{-1}, care ar putea fi atribuită unei tranziții de transfer de sarcină (4). În spectrul acestui complex mai apare o bandă situată la 5 882 cm^{-1}, care ar putea fi atribuită unei tranziții $^5T_2 \leftarrow {}^5E$ caracteristică geometriei tetraedrice (3).

Benzile spectrului electronic ale combinației complexe formată de ionul de Cu (II) sugerează existența unei geometrii D_3.

Calculul parametrilor cîmpului de ligand ; parametrul repulsiei interelectronice B, parametrul nefelauxetic β și modulului cîmpului de ligand D_q s-a făcut pe baza metodei Lever (tabelul IV) (3). Valorile parametrului nefelauxetic β sugerează legături cu grad de covalență mai ridicat pentru combinațiile ionului de Co (II).

Interpretarea spectrelor IR s-a făcut comparativ cu spectrul IR al sulfatului și al tiocianatului de berberină.

Domeniul spectral cuprins între 1 200 și 1 000 cm^{-1} caracteristic vibrației de valență a grupării —O—CH_3 (5) apare modificat în spectrul tiocianatului de berberină comparativ cu spectrul sulfatului de berberină (figura 1), în timp ce spectrele IR ale tiocianaților metalici complecși prezintă această regiune nemodificată comparativ cu spectrul tiocianatului de berberină, ceea ce exclude participarea celor două grupări metoxi la legătura cu ionul metalic și pledează pentru coordonarea anio-

Tabelul I

Rezultatele analizei elementare

Compus	Culoare	P.T. °C	G.M. calculată	Metal %		N %		S %	
				Calculat	Găsit	Calculat	Găsit	Calculat	Găsit
$(CrBrb_2SO_4)(SCN)_3 \cdot 15H_2O$	galben	223	1 265,307	4,11	4,05	5,53	5,32	10,13	9,90
$(MnBrb_2SO_4)(SCN)_2 \cdot 10H_2O$	galben	225	1 120,072	4,90	4,51	5,00	4,68	8,48	8,77
$(FeBrb_2SO_4)(SCN)_2$	galben	218	940,822	5,93	5,14	5,95	5,23	10,22	9,53
$(CoBrb_2SO_4)(SCN)_2$	verde	174							
	închis	175	943,912	6,24	6,12	5,93	5,63	10,19	10,63
$(COBrb_2SO_4)(SCN)_2$	verde	210							
	deschis	217	943,912	6,24	6,08	5,93	5,40	10,19	9,95
$(NiBrb_2SO_4)(SCN)_2$	galben	225							
		230	943,682	6,22	6,02	5,93	5,55	10,19	9,78
$(CuBrb_2CO_4)(SCN)_2$	galben	210	948,560						
$(ZnBrb_2SO_4)(SCN)_2$	galben	180		6,69	6,10	5,90	5,12	10,14	9,86
		184	950,352	6,87	6,25	5,89	5,21	10,12	9,61
$(CdBrb_2SO_4)(SCN)_2$	galben	215							
		220	997,430	11,26	10,68	5,61	5,17	9,62	9,11

Tabelul II

Parametrii spectrelor electronice în absorbție

Compus	λ	ν	ε	λ	ν	ε	λ	ν	ε	λ	ν	ε
$Br_2SO_4 \cdot 3H_2O$	229	43 500	57 831	265	37 833	56 626	350	28 500	54 216	431	21 166	11 428
$(CrBrb_2SO_4)(SCN)_3 \cdot 15H_2O$	229	43 666	112 658	265	27 666	103 797	350	28 500	96 202	431	23 166	22 784
$(MnBrb_2SO_4)(SCN)_2 \cdot 10H_2O$	229	43 666	90 909	265	37 666	84 848	350	28 500	97 797	431	23 166	22 784
$(FeBrb_2SO_4)(SCN)_2$	229	43 666	65 865	266	37 500	60 675	348	28 666	55 769	431	23 166	12 500
$(CoBrb_2SO_4)(SCN)_2$	229	43 666	73 076	276	37 500	65 384	350	28 500	61 538	431	23 166	15 384
$(NiBrb_2SO_4)(SCN)_2$	228	43 833	62 992	266	37 500	59 060	350	28 500	57 480	431	23 166	14 173
$(CuBrb_2SO_4)(SCN)_2$	229	43 666	69 047	265	37 666	60 714	350	28 500	57 142	431	23 166	13 690
$(ZnBrb_2SO_4)(SCN)_2$	228	43 833	73 563	264	37 833	66 666	346	28 883	62 543	431	23 166	13 793
$(CdBrb_2SO_4)(SCN)_2$	229	43 666	104 615	265	37 666	96 923	350	28 500	80 769	431	23 166	20 769

Tabelul III

Parametrii spectrelor electronice

Compus	Banda ν cm^{-1}	Atribuirea	Simetria
$(CrBrb_4SO_4)(SCN_2) \cdot 15H_2O$	16 393 5 800	$\nu_1 = {}^4T_{2g} \leftarrow {}^4A_{2g}$	O_h
$(FeBrb_2SO_4)(SCN)_2$	16 100 6 660 5 882	transfer sarcină $^2T_2 \leftarrow {}^5E$	T_d
$(CoBrb_2SO_4)(SCN)_2$ verde închis	16 129 8 695	$\nu_3 = {}^4T_1(P) \leftarrow {}^4A_2(F)$ $\nu_2 = {}^4T_1(F) \leftarrow {}^4A_2(F)$	T_d
$(CoBrb_2SO_4(SCN)_2$ verde deshis	15 873 8 333	$\nu_3 = {}^4T_1(P) \leftarrow {}^4A_2(F)$ $\nu_2 = {}^4T_1(F) \leftarrow {}^4A_2(F)$	T_d
$(NiBrb_2SO_4)(SCN)_2$	15 151 8 060	$\nu_3 = {}^3T_1(P) \leftarrow {}^3T_1(F)$ $\nu_2 = {}^3A_2(F) \leftarrow {}^3T_1(F)$	T_d
$(CuBrb_2SO_4)(SCN)_2$	15 150 6 060	$^2A_1 \leftarrow {}^2E$ $^2E \leftarrow {}^2E$	D_3

Tabelul IV

Parametrii cîmpului de ligand

Compus	Banda	ν_3/ν_2	B	β	10 D_q
$(CoBrb_2SO_4)(SCN)_2$ verde închis	16 129 8 695	1,85	614	0,61	5 210
$(CoBrb_2SO_4)(SCN)_2$	15 873 8 333	1,95	639	0,64	4 800
$(NiBrb_2SO_4)(SCN)_2$	15 151 8 060	1,87	804	0,77	4 420

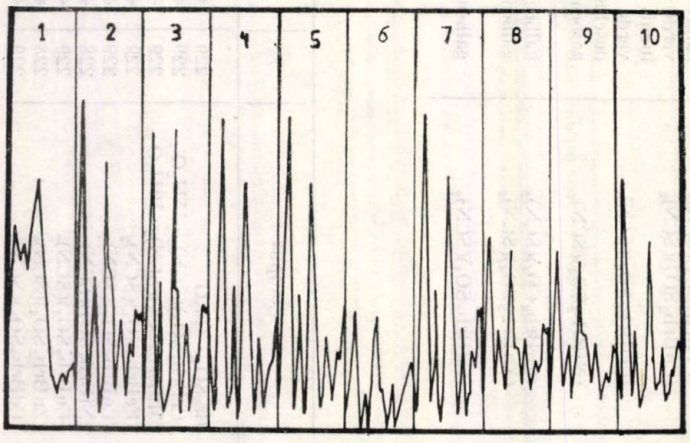


Fig. 1. — Spectrele IR în domeniul 1 200—1 000 cm^{-1}.

1. Sulfat de berberină
2. Tiocianat de berberină
3. $(CrBrb_2SO_4)$ $(SCN)_2 \cdot 15H_2O$
4. $(MnBrb_2SO_4)$ $(SCN)_2 \cdot 10H_2O$
5. $(FeBrb_2SO_4)$ $(SCN)_2$
6. $CoBrb_2SO_4)$ $(SCN)_2$
7. $(NiBrb_2SO_4)$ $(SCN)_2$
8. $(CuBrb_2SO_4)$ $(SCN)_2$
9. $(ZnBrb_2SO_4$ $(SCN)_2$
10. $(CdBrb_2SO_4)$ $(SCN)_2$

nului tiocianic, cationul berberinium fiind situat în sfera de ionizare. Pe baza acestor observaţii, combinaţiile complexe ar putea fi formulate astfel : $Brb_2[MSO_4(SCN)_2]$.

Legarea anionului tiocianic se face prin azot atît în cazul tiocianatului de berberină, cît şi în moleculele tiocianaţilor metalici complecşi (6) (tabelul V), absorbţia atribuită vibraţiei de valenţă $\nu C{=}N$, apărînd în spectru în domeniul situat sub 2 100 cm^{-1}.

Tabelul V

Freevenţele $\nu C \equiv N$

Tiocianat de berberină	Cr(III)	Mn(II)	Fe(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Zn(II)	Cd(II)
2 045	2 045	2 050	2 050	2 075	2 045 2 085 } d	2 075 2 100 } d	2 060	2 045

CONCLUZII

Studiind comportarea sulfatului de berberină faţă de unii tiocianaţi metalici, s-au izolat în stare solidă tiocianaţi metalici complecşi de tipul $(M_n Brb_2 SO_4)(SCN) \cdot mH_2O$, unde n=2 pentru ionii metalici cu număr de oxidare +2 şi respectiv 3 cînd numărul de oxidare este +3.

Spectrele electronice în reflexie difuză pledează pentru geometrii de înconjurare ale ionului metalic, aparţinînd grupului T_d, respectiv D_3 în cazul ionului de Cu^{+2} şi O_h în cazul ionului de Cr^{+3}.

Spectrele IR sugerează prezenţa anionului tiocianic (legat prin azot) în sfera de coordinare, cationul berberinium fiind în sfera de ionizare, conform formulării $Brb_2[MSO_4(SCN)_2]$.

Articol intrat în redacţie 21.II.1983.

Indicele de clasificare : 615.713.3—015.2 : 615.712.33.

BIBLIOGRAFIE

1. PITEA MICHAELA, BARBU SILVIA, ZAHARIA V. — Reacţia ionilor metalici cu berberina. 1. Sulfaţi metalici ai berberinei, *Farmacia (Buc.)* (în curs de apariţie).
2. PITEA MICHAELA — Cercetări asupra unor alcaloizi din planta *Berberis vulgaris L.*, teză de doctorat, I.M.F., Cluj-Napoca, 1970.
3. LEVER A. B. P. — Inorganic electronic spectroscopy, Elsevior Publ. Comp., Amsterdam, 1968.
4. DAY P., JORGENSEN C. K. — *J. Chem. Soc.*, 1964, 6 226.
5. WARNER H. R., LANDS W. E. M. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, *85*, 60.
6. BREZEANU MARIA, SPECU P. — Chimia combinaţiilor complexe, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1974.

SUMMARY

Silvia Barbu, Michaela Pitea, V. Zaharia — THE REACTION OF METALLIC IONS TO BERBERINE. II. STUDY OF THE BEHAVIOUR OF BERBERINE WITH REGARD TO METALLIC THIOCYANATES

A study was carried out on the behaviour of berberine sulfate with regard to certain metallic thiocyanates, isolating in solid state certain complexes that were determined spectrophotometrically in absorption and diffuse reflexion. The

metallic ions generating the complexes were situated in a coordination field chiefly belonging to a T_d geometry, the ligands being SO_2^{4-} and SCN^- anions, and the berberine cation being outside the ionization sphere.

РЕЗЮМЕ

Сильвия Барбу, Михаэла Питя, В. Захария — РЕАКЦИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ИОНОВ С БЕРБЕРИНОМ. II. ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ БЕРБЕРИНА ПО ОТНОШЕНИЮ К МЕТАЛЛИЧЕСКИМ ТИОЦИАНАТАМ

Было изучено действие сульфата берберина по отношению к некоторым металлическим тиоцианатам; были изолированы в твердом состоянии комплексные соединения, которые были изучены спектрофотометрически в абсорбции и диффузной рефлексии. Металлические ионы, порождающие комплексы, расположены в направляющем поле, принадлежащем в большинстве геометрии T_d, с анионами SO_4^{2-} и SCN^- катион берберициум находится в сфере ионизации.

Studiul farmacologic experimental al unor structuri noi derivaţi de oxi-bis-benzen Acţiunea antidepresivă (Nota I)

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, Şt. Cilianu, Mirela Barbu

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de Farmacie, Bucureşti, în colaborare cu I.C.C.F. Bucureşti şi Disciplina de matematică, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT *S-au luat în studiu patru structuri noi — derivaţi de oxi-bis-benzen divers substituiţi. Determinarea toxicităţii în experiment acut s-a efectuat pe şoareci, de asemenea şi testele clasice privind acţiunea antidepresivă : antagonizarea ptozei rezerpinice, a catatoniei prin proclorperazină şi potenţarea amfetaminei. S-a ţinut cont de factorul latenţă.*

Substanţele care au prezentat interes au fost cele care au ca substituenţi radicali : —CH_2, —NH_3 (ca atare sau substituit cu radicalul fenoxi) şi —CL.

Benzen *Experiment*
Farmacologie *Antidepresive*

În psihiatrie, boala depresivă este considerată ca o categorie heterogenă, care conţine o mare varietate de simptoame. Se caracterizează prin sentimente intense de tristeţe, presimţiri pesimiste, agitaţie, autodepreciere, încetinire mentală, hiposomii, anorexie, pierderea energiei, a entuziasmului, a capacităţii de concentrare, şi de cele mai multe ori apariţia tulburărilor de ordin vegetativ (hipertensiune arterială, tahicardie) (7, 2).

Clasificarea sindromului depresiv reprezintă efortul numeroşilor cercetători (5), cunoscut fiind faptul că boala poate fi recunoscută pentru ceea ce este ea cu adevărat, dar poate servi de multe ori pentru a masca diferite alte boli psihice. De aceea diagnosticarea corectă a tipului de depresie permite aplicarea tratamentului adecvat, pentru a obţine ameliorarea sau vindecarea bolii.

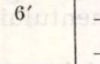
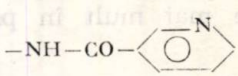
Mijloacele terapeutice pot fi : — biologice : electroşocul, psihotrope antidepresive, alte tratamente aflate în stadiu experimental — precursori ai serotoninei, peptide hipotalamice, cura „antisomn" şi psihologice : psihoterapie de susţinere, art-terapia, muzico-terapia, psihanaliza clasică (6). Medicaţia antidepresivă, după acţiunea terapeutică, poate să aparţină grupului timolepticelor (cu redresarea stării timice) — derivaţi tri- sau tetraciclici ai difenilaminei sau difenilmetanului sau timereticelor (cu efect dezinhibitor, psihostimulant, energizant) — IMAO — hidrazine, fenilciclopropilamine, benzilmetilpropilamine şi indoli, şi antidepresive utilizate mai mult în psihoza maniaco-depresivă — sărurile de Li (1).

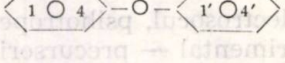
Introducerea în terapeutică a unei noi substanţe cu acţiune antidepresivă ridică serioase probleme (ca pentru toate substanţele psihotrope) legate de faptul că nu există, în general, relaţii directe, imediate, între activitatea observată la animalele de experienţă prin diferite tehnici farmacologice uzuale şi efectele dorite în terapia umană (3). Testele farmacologice sînt relativ puţin specifice, iar valoarea lor previzională este aleatoare. După unii autori (4), faptul că antidepresivele ar juca un rol important în împiedicarea recaptării noradrenalinei şi serotoninei, testele biochimice par să fie mai specifice. Pentru a aprecia eventualul potenţial terapeutic al substanţei respective este necesar să se compare într-un număr de teste, zise şi „teste de corelaţie" profilul activităţii sale cu cel al substanţei reprezentative, a cărei activitate terapeutică este recunoscută la om. De multe ori nici această comparare nu este concludentă datorită mecanismelor de acţiune diferite sau interferenţei la diferite faze farmacocinetice, cu reactivii biologici utilizaţi în testele farmacologice. De aceea numai un studiu complet farmacologic, biochimic şi chimic poate să conchidă asupra utilităţii terapeutice a unei noi substanţe antidepresive.

În cercetarea de faţă, ne ocupăm de studiul farmacologic experimental privind acţiunea antidepresivă a patru structuri noi, derivaţi de oxi-bis-benzen (tabelul I). S-au efectuat teste de toxicitate acută la şoareci, s-a cercetat capacitatea de antagonizare a ptozei rezerpinice în tratament acut sau o latenţă de 13 ore, acţiunea anticatatonică, în catatonia prin proclorperazină, ca şi potenţarea amfetaminei în latenţă de 1 oră sau 13 ore. Administrările au fost făcute oral, în suspensie, intraperitoneal prin solubilizare în DMSO, sau intramuscular în soluţie uleioasă prin solubilizare cu 1% glicerinformal. S-au făcut, acolo unde a fost cazul, martori cu solventul utilizat. Ca substanţă de referinţă s-a folosit imipramina.

Tabelul I

Structurile chimice ale substanţelor cercetate

Poziţia	Radicali	Produsul*
2 4′ 6′	$-CH_3$ $-NH-CO-CH_2-O-$  $-Cl$	1.10
3 4′ 6′	$-CH_3$ $-NH_2$ $-Cl$	9.5
1 4′	$-CH_2-C(CH_3)_2$ $-NH_2 \cdot HCl$	9.18
5 4′	$-CH_3$ $-NH-CO-$ 	13.4



* Notările sînt convenţionale

Toxicitatea acută — a fost determinată la şoareci, în experiment acut animalele fiind împărţite în loturi de 10 şi observate 48 ore, după administrarea substanţelor oral, în suspensii apoase cu 5% gumă arabică, 0,2 ml/10 g sau prin injectare i.p. în DMSO 0,05 ml/10 g. Rezultatele sînt consemnate în tabelul II.

Tabelul II

Toxicitatea acută la şoarece după 48 de ore (D_{50}-mg/kilocorp)

Substanţa	Calea de administrare	
	Oral	i.p.
1.10	3 000	602,6
9.5	900	92
9.18	850	81
13.4	1 000	158,5

Acţiunea antiptoză — testarea s-a efectuat pe şoareci masculi cu greutăţi cuprinse între 18 şi 20 g, împărţiţi în loturi de 10. Substanţele cercetate au fost administrate i.m. soluţii uleioase, în volum de 0,05 ml/10 g, în doze reprezentînd 10, 25, 50% din DL_{50} (i.p.), odată cu rezerpina (experiment A) sau cu 13 ore înainte (experiment B), sau administrate zilnic, iar în ziua a 6-a deodată cu rezerpina (experiment C). Rezerpina a fost administrată în doză de 2 mg/kilocorp i.p. Ca etalon s-a folosit imipramina, administrată în 4 doze diferite pentru a obţine doza capabilă să dea un efect maxim. Examinarea ptozei s-a făcut la 1, 2, 4, 7 ore după rezerpină, exprimarea făcîndu-se în grade de ptoză de la O-ochi închişi, 1—3/4 închişi, 2—1/2 închişi, 3—1/4 închişi, la 4-ochi deschişi. Rezultatele reprezintă media gradelor de ptoză ($\bar{x}$GP) observate la cele 4 testări, şi acţiunea antiptoză raportată la martori, în procente, ca şi dozele eficiente 50% (DE_{50}), în tabelele III şi IV.

Din examinarea tabelului III se observă că acţiunea antiptoză nu creşte proporţional cu doza, ea este maximă pentru o anumită doză, după care începe să scadă. Comparativ cu imipramina doar două substanţe prezintă interes : 1.10 şi 9.5 (în experimentul A). În experimentul B — la administrarea substanţelor cu 13 ore înaintea rezerpinei, efectul antiptoză scade evident pentru toate substanţele şi la toate dozele în medie cu 50%, exceptînd substanţa 9.5 care la 23 mg/kilocorp în experiment A are acţiune 32,6% iar în experiment B — 40,4%, ceea ce ne îndreptăţeşte ideea de antidepresiv cu latenţă lungă.

După calcularea DE_{50} (tabelul IV se remarcă diferenţe nu prea mari între imipramină şi substanţa 9.5.

Acţiunea anticatatonică — a fost realizată în experimentare pe loturi de 10 şoareci în greutate de 18—20 g, cărora li s-a administrat proclorperazină i.p. 10 mg/kilocorp după substanţe la 30 minute, 13 şi 24 ore (experiment A, B, C). Substanţele au fost injectate i.m. soluţii uleioase în volum de 0,05 ml/10 g, în doză de 25 mg/kilocorp. Rezultatele sînt comentate în tabelul V.

Tabelul III

Acţiunea antiptoză

	Subst.	mg/kilocorp	Acţiune antipt. %	mg/kilocorp	Acţiune antipt. %	mg/kilocorp	Acţiune antipt. %
	imipr.	9,2	56,3	20	*97,8*	46	33,8
Exp. A	1.10	60,2	32,72	150,6	*65,2*	301,3	18,3
	9.5	9,2	*38,18*	23	32,6	46	21,1
	9.18	8,1	20	20,2	20,68	40,5	11,26
	13.4	15.8	9,09	39,6	34,78		
Exp. B	imipr.	7,52	*14,89*				
		9,2	*47,92*	20	34,1	46	0
	1.10	60,2	0	150,6	39	301,3	6,1
	9.5	9,2	26,23	23	*40,42*	46	10,72
	9.18	8,1	17,94	20	19,14	40,5	10,72
	13.4	15,8	0	39,6	10,63	79,2	13,81
Exp. C	imipr.	20	*88,91*				
	1.10	150,6	*37,93*				
	9,5	9,2	13,94				
	9.18	40,5	25,93				
	13.4	79,2	21,43				

Tabelul IV

Doza eficientă 50% (DE_{50} mg/kilocorp)

Substanţa	Experimentul A	Experimentul B
imipramina	8,2	9,7
1.10	126	525
9,5	19,1	31,7

Acţiunea catatonică reprezintă media procentelor animalelor catatonice în cursul celor 5 testări (la 1, 2, 3, 4, 5 ore după proclorperazină). Acţiunea anticatatonică reprezintă exprimarea procentuală a diferenţei faţă de martori.

Tabelul V

Acţiunea anticatatonică

Substanţa	Experiment A		Experiment B		Experiment C	
	anim. catat. $\overline{X}$%	acţiune anticat. %	anim. catat. $\overline{X}$%	acţiune anticat. %	anim. catat. $\overline{X}$%	acţiune anticat. %
martori	36		54		38	
imipram.	16	*55,5*	26	56,5	26	31,5
1.10	20	44	32	40,7	20	47,
9.5	20	44	30	44,4	12	*68,4*
9.18	22	38,8	20	*62,9*	14	63,1
13.4	22	38,8	22	59,2	52	0

Din tabelul V se observă acţiunea anticatatonică pronunţată a substanţei 9.5 la latenţă de 24 ore (68,4%, comparativ cu imipramina a cărei acţiune a scăzut de la 55,5% (în latenţă de 30 minute şi respectiv 24 ore).

Potenţarea amfetaminei — s-a urmărit potenţarea efectelor subletale de amfetamină (5 mg/kilocorp i.p.) la 1, 2, 3, 4 şi 24 ore ; la loturi de cîte 10 şoareci în greutate medie de 18—20 g. Substanţele au fost administrate în doze ce reprezintă 10% din DL_{50} prin injectare i.m. (sol. uleioase 0,05 ml/10 g) cu 1 oră (experiment A) sau 13 ore (experiment B) înaintea amfetaminei. Rezultatele sînt consemnate în tabelul VI, în care se face exprimarea procentuală a efectului de potenţare a letalităţii prin amfetamină doză subletală.

Tabelul VI

Potenţarea amfetaminei
(procente letalitate)

Substanţa	Doza mg/kilocorp	Experiment A	Experiment B
imipramina	9,2	0	10
1.10	60,2	40	30
9.5	9,2	40	0
9.18	8,1	40	0
13.4	15,8	50	0

Din tabelul VI se observă că testul nu este specific pentru imipramină, aceasta nerealizînd o potenţare, în schimb substanţele cresc letalitatea, iar în cazul substanţei 1,10 chiar şi după o latenţă de 13 ore realizează o letalitate de 30%.

CONCLUZII

Din cele patru structuri noi — derivaţi de oxi-bis-benzen — studiate ca antidepresive în teste farmacologice clasice şi comparativ cu imipramina se detaşează substanţa 9.5, urmată de 1.10, aceasta din urmă prezentînd avantajul unei toxicităţi mult mai reduse.

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D. — Farmacoterapia, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981.
2. GOODMAN L., GILMAN A. — The pharmacological basis of therapeutics, The Macmillan Company, New York, 1981.
3. HACHE J. şi colab. — Prophil pharmacologique d'un nouvel antidepressor non tricyclique : l'oxaflozan, *Therapie*, 1974, 29, 81—93.
4. HEYDORN M. — Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission ? *Amer. J. of Psychiatr.*, 1980, *137*, 1, 11—114.
5. PINARD G. — Diagnostic et classification des depression, *L'Union Medicale du Canada*, 1977, *106*, 6, 801—805.
6. POROT M. — Traitement de dépression, *Rev. prat.*, 1978, *28*, 39, 3 013—3 020.
7. ZWIETEN P. A. — Interaction between Centrally Acting Hypotensive drugs and Tricyclic Antidepressants, *Arch. Intern. Pharm. Thérap.*, 1975, *214*, 12—30.

REFERAT

LOFEXIDIN : AGENT ANTIHIPERTENSIV ŞI AUXILIAR ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI OPIACEU, **H. Koch,** Pharm. Intern., 1983, 4, 12, 305—306.

Hipertensiunea netratată conduce la serioase complicaţii cardiovasculare sau renale. Tratamentul este mai curînd simptomatic decît curativ. Agenţii hipertensivi au diverse mecanisme de acţiune şi potenţe diferite.

Lofexidin, un nou derivat de imidazolin, este un congener al clonidinei, avînd un spectru de activitate similar acesteia. Medicamentul se leagă de regiunile a_2-adrenoreceptorilor ; legarea nu este localizată presinaptic. Legarea la ţesuturile periferice este foarte slabă. Lofexidinul este un antagonist de tip a_2-adrenoreceptor care acţionează central.

Un efect interesant al noului medicament este acţiunea lui de a inhiba simptoamele declanşate de suspendarea utilizării morfinei, care este caracteristică şi clonidinei.

La pacienţii cu hipertensiune moderată, administrat în doze de 0,2—1,6 mg/zi, provoacă o scădere a presiunii sanguine, fără a afecta rata inimii. O bună eficienţă se obţine prin asocierea Lofexidinului (0,15 mg) cu clorotiazida (10 mg). Presiunea sanguină diastolică se reduce la 90 mmHg şi se menţine constant la acest nivel.

Medicamentul produce puţine reacţii secundare în comparaţie cu clonidina, deşi ambele produc somnolenţă, ameţeală şi uscăciunea gurii ; acestea dispar la întreruperea tratamentului. La terapia asociată cu un diuretic este micşorat potasiul şi creşte concentraţia de bicarbonat.

I. Popa

RECENZIE

PHARMAZEUTISCHE BIOLOGIE. DROGEN UND IHRE INHALTSSTOFFE (BIOLOGIE FARMACEUTICĂ. PRODUSELE NATURALE MEDICINALE ŞI SUBSTANŢELE PE CARE LE CONŢIN)

prof. dr. **Hildebert Wagner** (München)

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1980, 448 p.

Volumul *Drogen und ihre Inhaltsstoffe* este al doilea dintr-o serie de 4, cu titlul generic *Pharmazeutische Biologie*, serie care mai cuprinde, de asemenea şi lucrările practice de botanică farmaceutică şi lucrările practice de farmacognozie, redactate de autori de la universităţile din Tübingen, Hamburg şi Saarbrücken.

Cartea, avînd tematica unui curs de farmacognozie, tratează despre materiile prime vegetale şi animale destinate obţinerii de medicamente din punctul de vedere al chimiei şi utilizării farmaceutice. Dintre datele botanice şi zoologice sînt preluate numai denumirile plantelor şi animalelor şi zonele de pe glob în care sînt răspîndite. La fiecare produs se menţionează titlurile monografiilor în care este tratat în farmacopeele germană, austriacă, elveţiană şi europeană, precum şi titlurile derivatelor sale oficiale.

În prima parte sînt expuse noţiuni generale asupra nomenclaturii produselor medicinale de natură biologică, asupra produselor oficinale şi neoficinale, factorilor pedoclimatici, recoltării, prelucrării, cultivării, utilizării pesticidelor în domeniul plantelor medicinale, asupra obţinerii unor produse brute prin presare, distilare cu vapori de apă etc., asupra obţinerii substanţelor active, purificării, prelucrării lor chimice, asupra stabilirii identităţii, purităţii şi calităţii produselor brute, precum şi clasificarea acestor produse şi a substanţelor active după întrebuinţările lor terapeutice.

Grupînd materialul după criterii chimice şi farmacologice, cu reuşite consideraţii generale pentru fiecare grupă, sînt tratate succesiv : produsele cu uleiuri volatile, cu principii actice revulsive, amare, edulcorante, glicozide cardiotonice, saponone, alcaloizi, stupefiante, purgative, produse cu arbutină, flavonoide, cumarine, taninuri, hidraţi de carbon, lipide ; apoi produsele cu enzime şi inhibitori enzimatici, lectine, hormoni, antibiotice, citostatice, virostatice, imunizante, desensibilizante ; produse din sînge uman, din organe animale, produse cu vitamine şi produsele neoficinale utilizate în farmacii.

Un amplu capitol este consacrat biosintezei principiilor active, după care se dau noţiuni de chemotaxonomie, o listă a medicamentelor fabricate din extracte şi substanţe naturale, o listă cu 174 titluri bibliografice şi un index alfabetic.

Conf. dr. farm. *Honorius Popescu*

REFERAT

FARMACOGENETICA, **Rudolf Preisig**, Pharm. Intern., 1983, 4, 12, 314—317

Farmacogenetica, prin definiţie, se ocupă de variaţia ereditară în răspunsul la un medicament. Medicamentele pot influenţa transmiterea genetică a unui defect care devine evident numai după administrarea acestora.

Autorul distinge, în această privinţă, două tipuri, dintre care tipul I este mai răspîndit în populaţie. În cadrul tipului I se încadrează deficienţa în glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza ; sulfonamidele. Primachin ş.a. determină hemoliza. Succinilcolina nu este dezesterificată de pseudocolinesterază şi produce o apnee prelungită, pe cînd barbituricele ş.a., în cazul deficienţei de enzime implicate în sinteza hemului, determină semne neurologice şi durere abdominală (porfiria). Tipului I i se atribuie şi alte simptoame : glaucom indus de steroizi, rezistenţa la anticoagulante cumarinice şi hipertermia malignă.

În cadrul tipului II sînt incluse procesele metabolice, de exemplu acetilarea, hidroxilarea (monooxigenarea) și glucuronoconjugarea. La acetilare se disting acilatori lenți și rapizi, cu o incidență variabilă în cazul cafeinei, izoniazidei, hidralazinei, Nitrazepamului, procainamidei, sulfapiridinei etc. La acilatorii lenți, izoniazida, hidralazina, procainamida declanșează lupus eritematos sistemic, iar salazosulfapiridina, cianoză și hemoliză. Fenomenele apar prin faptul că ficatul conține o cantitate mai mică de N-acetiltransferază. Glucuronoconjugarea este ineficientă cu paracetamol, estradiol și acid clorfibric, la indivizii cu această deficiență. Monooxigenarea, respectiv hidroxilarea, reprezintă cel mai important fenomen în metabolismul hepatic al medicamentului și este efectuat de cit. P-450. Fenotipurile sînt desemnate ca metabolizatori slabi și extensivi și nu lenți și rapizi, ca la acetilare. Hidroxilatorii slabi sînt virtual incapabili de a oxida medicamentul sau xenobioticul. Monooxidarea prezintă un polimorfism, care se observă în cazul debrisochinului, mefenitoinei, carbocisteinei și a Tolbutamidei. În cadrul polimorfismului debrisochinului se includ : soarteina, Propranolol, amitriptilina, fenitoina, fenacetina ș.a. La metabolizatorii slabi, la administrarea prelungită a unui medicament, are loc o acumulare care determină toxicitatea.

Incapacitatea de a conjuga bilirubina conduce la sindromul Crigler-Najjar și Gilbert, cu apariția icterului.

Sînt descrise și tehnicile pentru determinarea fenotipurilor.

I. Popa

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Матилда Росетти-Колцою, Никулина Митря, Дорина Фогош-Урсулеску, Джорджиана Пацайкин — *Изучение действия некоторых активных биологических веществ на определенные биохимические факторы, участвующие в усилии* 65

Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Анджела Таропа — *Вклад в спектрофотометрическое определение таллия* 73

Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Кармен Чутэ — *Вклад в спектрофотометрическое определение нитробензена* 79

Элиза Гафицану, Юлиана Попович, Иоана Матей, В. Дорняну — *Изучение стабильности сульфата атропина в присутствии геля гидроокиси алюминия* 83

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, Сильвия Барбу — *Мочегонное действие Тонобила* 87

В. Дорняну, Мария Стан, Мария Мифтоде, Юлиана Попович — *Новые методы количественного определения 1,4-бензодиазепинов при использовании гетерополикислот. II. Турбидиметрическое и титриметрическое определение Напотона фосфомолибденовой кислотой* 93

К. Сырбу, К. Мэруцою, К. Литяну — *Новый метод сепарации и детектирования катехоламинов путем хроматографии в тонком слое* 97

Юлиана Попович, В. Дорняну, Мария Стан — *Новые методы количественного определения 1,4-бензодиазепинов при использовании гетерополикислот. I. Непрямая кислотно-щелочная дозировка Напотона, Диазепама и Нитразепама силиковольфрамной кислотой* 103

Г. Зуки, Б. Горан — *Спектральные исследования в классе фосфоновых кислот. VI. Спектральное изучение в ультрафиолетовой и видимой среде азоевых производных α -(N-изобутил-амина)-о-гидроксибензилфосфоната этила* 109

Сильвия Барбу, Михаэла Питя, В. Захария — *Реакция металлических ионов с берберином. II. Изучение поведения берберина по отношению к металлическим тиоцианатам* 115

Лучия Мургу, Д. Добреску, В. Стойческу, Ст. Чилияну, Мирела Гарбу — *Фармакологическое, экспериментальное изучение поведения иных новых структур, производные окси-бис-бензена. Противодепрессивное действие (Заметка I)* 121

Рецензия

Доклады

SUMAR

Pag.

Matilda Rosetti-Colțoiu, Niculina Mitrea, Dorina Fogoș-Ursulescu, Georgiana Patzaichin — *Cercetări privind acțiunea unor substanțe biologic active asupra anumitor parametri biochimici implicați în efort* 65

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Angela Taropa — *Contribuții la determinarea spectrofotometrică a taliului* 73

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Carmen Ciută — *Contribuții la determinarea spectrofotometrică a nitrobenzenului* 79

Eliza Gafițanu, Iuliana Popovici, Ioana Matei, V. Dorneanu — *Cercetări asupra stabilității sulfatului de atropină în prezența gelului de hidroxid de aluminiu* 83

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, Silvia Barbu — *Acțiunea diuretică a Tonobilului* 87

V. Dorneanu, Maria Stan, Maria Miftode, Iuliana Popovici — *Noi metode de determinare cantitativă a 1,4-benzodiazepinelor folosind heteropoliacizii. II. Determinarea turbidimetrică și titrimetrică a Napotonului cu acid fosfomolibdenic* 93

C. Sârbu, C. Măruțoiu, C. Liteanu — *O nouă metodă de separare și detecție a catecolaminelor prin cromatografie în strat subțire* 97

Iuliana Popovici, V. Dorneanu, Maria Stan — *Noi metode de determinare cantitativă a 1,4-benzodiazepinelor folosind heteropoliacizi. I. Dozarea acidobazică indirectă a Napotonului, Diazepamului și Nitrazepamului cu acid silicowolframic* 103

Gh. Zuchi, B. Goran — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici. VI. Studiul spectral în ultraviolet și vizibil al unor derivați azoici ai α-(N-izobutilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil* 109

Silvia Barbu, Michaela Pitea, V. Zaharia — *Reacția ionilor metalici cu berberina . II. Studiul comportării berberinei față de tiocianații metalici* 115

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Mirela Barbu — *Studiul farmacologic experimental al unor structuri noi derivați de oxi-bis-benzen. Acțiunea antidepresivă. (Nota I)* 121

Recenzie

Referate

1984 JUL 9

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 1699

41 500

Lei 10

E2159 04

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1984

CONTENTS

Page

I. Ciulei, Viorica Istudor, Denisa Mihele, Iuliana Joja, Elena Apostol — Contributions to the Pharmacognostic Study of Citrullus vulgaris Schrad and Dolichos biflorus L Seeds as Antilithiasis Remedy and Urease Source 129

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — The Synthesis of Some Azomethines, Ortho-hydroxybenzyliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazoles 137

Rodica Vîlcu, Viorica Dogaru — The Polymorphism and Activity of Some Drugs Derived from Thermal Analysis Data 147

Engletina Pelegrino, O. Contz — A New Method for the Determination of Cynaric Caffeil Polyphenols in Cynara scolynus L. Leaves (Artichoke) 155

Aneta Verbuţă, Iuliana Giurgea, Mariana Voitcu — Substitution of Imported Tensides by an Indigenous Glyceride Emulsifier in „Tumizon" Ointment 163

Aneta Verbuţă, Mariana Vasilescu, Mariana Voitcu, C. Hurduc, Iuliana Giurgea — Substitution of Imported Tensides by an Indigenous Glyceride Emulsifier in „Buclosamide" Ointment 167

Viorica Istudor, Irina Predescu, Elena Popa, Florina Bădoi, Soultana Sialvara — Contributions to the Study of Polyphenol and Saponoside Derivatives in Cuscuta campestris Yunck var, typica F. orsoviana Buia 173

Mirela Făgărăşan, V. Galea, S. Toader — Study of Chronic Trifluoperazine Toxicity 183

Veronica Nacea — Thermal Behaviour of Some Hydroxyzine Coordination Compounds . . . . . .

Reviews

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXXII IULIE 3 SEPTEMBRIE 1984

Contribuții la studiul farmacognostic al semințelor de *Citrullus vulgaris Schrad* și *Dolichos billorus L.*, ca remedii antilitiazice și surse de uree

I. Ciulei, Viorica Istudor, Denisa Mihele, Iuliana Joja, Elena Apostol

Laboratoarele de Farmacognozie și Chimie sanitară,
Facultatea de Farmacie, I.M.F. București

REZUMAT

Numărul redus de medicamente antilitiazice existente în arsenalul terapeutic actual, incidența relativ crescută a litiazei renale la bolnavii de toate vîrstele, au determinat pe autori să investigheze unele remedii populare.

Cercetînd două specii vegetale ale căror semințe se folosesc, cu rezultate încurajatoare, pentru eliminarea calculilor renali : Citrullus vulgaris Schrad *(la noi)* și Dolichos biflorus L. *(în Nepal), autorii urmăresc :*

1. să izoleze ureaza (substanță de import) destinată activității laboratoarelor de biologie, și

2. să obțină un extract eficient în litiaza renală.

Printr-un procedeu unic, obțin ureaza cu activitate enzimatică comparabilă cu a substanței Marck, și un extract de tip „instant" care acționează in vitro *asupra unor calculi renali, dezagregîndu-i.*

Antilitiazice
Citrulină
Uree

Nesecatul izvor al medicinii populare ne-a oferit și de această dată posibilitatea studierii unor probleme legate de o maladie destul de frecventă, litiaza renală. În tratamentul acesteia se folosesc, cu bune rezultate, semințele de pepene *(Citrullus vulgaris Schrad*, fam. *Cucurbitaceae)*, la noi (28) și semințele speciei *Dolichos biflorus L.*, fam. *Leguminosae*, în Nepal (18).

Pentru rezolvarea litiazei renale, în afara intervențiilor chirurgicale se folosesc și medicamentele antilitiazice. Precizăm că chimioterapia, la ora actuală, dispune doar de cîteva preparate antilitiazice : Rowatinex,

Renogal, Cystenal — pentru tratamentul litiazei renale și Rowachol — activ în litiaza biliară. Aceste preparate au la bază uleiuri volatile sau componenți ai acestora (37).

Interesante au fost și informațiile referitoare la menționarea acestor specii ca surse de uree (7, 29, 32, 33), substanță mult folosită în laboratoarele de biochimie, ca reactiv pentru determinarea uremiei. La noi se importă.

Cercetările noastre aduc o modestă contribuție la valorificarea semințelor de pepene, un deșeu alimentar, prin :

— extracția ureazei și

— obținerea unui extract ce ar putea fi folosit în tratamentul litiazei renale. Calitatea acestuia am urmărit-o cu ajutorul unei metodologii de control stabilite de noi.

Studiul semințelor speciei *Citrullus vulgaris Schrad.* l-am efectuat comparativ cu semințele de *Dolichos biflorus L.*, și acestea fiind folosite în tratamentul litiazei renale, de medicina populară nepaleză. Observațiile au fost culese de specialiștii români cu ocazia expedițiilor organizate de O.N.U.D.I. pentru sprijinirea țărilor subdezvoltate din Asia.

Dolichos biflorus L. este o plantă ierbacee, anuală, originară din Africa tropicală, mult cultivată în India (Bombay și Madras) și în țările tropicale ca plantă medicinală, alimentară, furajeră și decorativă (14, 35). Frunzele și semințele acestei specii sînt folosite de africani ca antiinflamatorii în dermatoze (18), astringente, diuretice și tonice în ascită și edme ale gambelor (38).

Cercetările farmacochimice anterioare efectuate asupra semințelor și frunzelor acestei specii pun în evidență conținutul în glucide, lipide, steroli (7), compuși azotați : protide, aminoacizi (12, 24) și enzime — lecitine coagulante (6), ale căror acțiuni au fost testate (2, 13, 17, 22), uree (29) —, vitamine : A, B_1, B_2, C, niacină (18), tocoferol (21) și substanțe minerale : calciu, fosfor, fier (18).

Nici unul dintre constituenții citați nu imprimă însă acțiunea cicatrizantă, diuretică sau antiinflamatorie. De aceea ne-am propus să abordăm examenul chimic al acestor semințe.

Referindu-ne la semințele de pepene *(Citrullus vulgaris Schrad)* constatăm că cele mai multe cercetări chimice s-au axat pe studiul uleiului gras, stabilindu-i proprietățile fizico-chimice și constituenții (1, 25), dintre aceștia reținîndu-ne atenția o triterpenă pentaciclică — citrulenolul (36). De asemenea au fost studiați și compușii azotați : aminoacizii (4), alcaloizii — acidul lupinic (20), licoricidinolul în hipocotiledoanele răsadurilor (12) —, și enzimele — ureaza (29), lipaza (16), nucleaza, catalaza și dehidrogenaza (32—33).

Dintre acești constituenți citrulenolul (triterpenă) și acidul lupinic (alcaloid purinic) ar putea imprima semințelor o acțiune diuretică și în acest mod ar contribui la eliminarea calculilor renali, dezagregați eventual de alți constituenți chimici. Literatura de specialitate consultată nu precizează însă nimic în acest sens.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ca material de studiu am folosit semințele uscate, recoltate în momentul deplinei maturități, de la speciile : *Citrullus vulgaris Schrad* (pepene verde), în 1978 și 1979, din comuna Mihăilești, județul Olt, și

Dolichos biflorus L., puse la dispoziție de Institutul de plante medicinale din Kathmandu (Nepal) (director : B. S. Malla).

Pentru cunoașterea calității materiei prime vegetale am efectuat un examen chimic calitativ și cantitativ, conform mersului general de analiză descris în literatura de specialitate (9, 11, 19, 23, 34). În urma acestuia am identificat și dozat alantoina (0,040—0,045 g%) în semințele ambelor specii (23, 30), folosind o curbă etalon trasată anterior (15) și derivații flavonici (0,45—0,50 g% rutozid, în semințele speciei *Citrullus vulgaris Schrad.* și 0,20—0,30 g% rutozid, în semințele de *Dolichos biflorus* L.) (8). Am decelat saponinele și antocianii în *D. biflorus L.* compuși necitați anterior în literatura de specialitate consultată de noi, în aceste semințe.

Cunoscînd proprietățile diuretice ale flavonelor (5), saponinelor (31) și alantoinei (10), compușii prezenți în speciile studiate, presupunem că acțiunea diuretică a lor s-ar datora sinergismului de acțiune al acestora.

În continuarea cercetărilor ne-am propus să izolăm ureaza din semințele ambelor specii, iar din materia primă epuizată de urează să preparăm un extract uscat de tip „instant".

Izolarea ureazei am realizat-o conform metodelor descrise în literatură (30), prin macerarea cu apă și precipitarea în acetonă.

Din 100 g semințe de *C. vulgaris* am obținut 1 g urează, iar din aceeași cantitate de semințe de *D. biflorus* — 4 g urează, impurificată însă cu alți constituenți care au aceeași comportare față de solvenții folosiți la purificare (probabil poliuronide).

Substanța izolată a fost identificată prin decelarea amoniacului rezultat din hidroliza ureei, cu ajutorul reactivului Nessler (30). Activitatea enzimatică a ureazei izolate am determinat-o colorimetric prin metoda Bergmayer (3) bazată pe reacția de hidroliză a ureei în amoniac și CO_2, sub acțiunea acestei enzime, amoniacul rezultat putînd fi urmărit cu ajutorul reactivului Nessler. Dozarea am efectuat-o în paralel cu ureaza Merck. Determinările le-am făcut la fotocolorimetrul Speckol C. Zeiss Jena (λ=436 nm), în condițiile citate de literatură (26, 27).

Procedînd conform indicațiilor metodei am constatat că substanța izolată din *C. vulgaris* prezintă o activitate enzimatică comparabilă cu cea a ureazei Merck, în timp ce substanța izolată din *D. biflorus* are o activitate enzimatică scăzută la jumătate (tabelul I). Aceasta înseamnă

Tabelul I

Activitatea ureazei izolate din semințele speciilor *Citrullus vulgaris Schrad* și *Dolichos hiflorus L.*, comparativ cu uraza Merck

N.c.	Extincție Blanck	Extincție proba urează			moli uree/ml soluție urează		
		Merck	C.v.	D.b.	Merck	C.v	D.b.
1	0,215	0,410	0,440	0,200	22,50	19,88	9,22
2	0,225	0,400	0,450	0,210	22,34	19,80	9,20
3	0,200	0,415	0,400	0,195	20,50	19,88	8,58
4	0,200	0,420	0,415	0,175	20,55	20,25	7,58
5	0,190	0,420	0,430	0,200	21,52	20,55	10,45
6	0,175	0,390	0,440	0,190	20,50	23,37	10,42
7	0,215	0,400	0,440	0,215	19,25	19,60	9,43
Media	0,202	0,408	0,430	0,197	21,08	20,47	9,26

1 ml sol. urează Merck H = 50 mg proteină

că impurităţile ureazei respective îi micşorează concentraţia sau o inactivează.

În continuarea cercetărilor noastre am preparat extracte uscate de tip „instant", din seminţele epuizate de urează. Extractele respective au fost analizate chimic, comparativ cu soluţiile extractive proaspete din care au provenit. Cantităţile de extracte uscate, de culoare cafenie, cu miros plăcut şi gust dulceag, au fost de 7 g la 100 g seminţe de *C. vulgaris* (randament 52—53% faţă de substanţele extractive) şi 5 g% pentru seminţele de *D. biflorus* (randament 49—50% faţă de substanţele extractive).

Pentru determinarea calităţii extractelor am apelat la analiza chimică, deoarece metodele chimice sînt mult mai accesibile oricărui laborator de fitochimie decît cele biologice, iar între compoziţia chimică şi activitatea farmacodinamică există o strînsă corelaţie.

În urma examenului chimic calitativ, atît în decocturile, cît şi în extractele ambelor produse, am identificat : flavone, saponozide, alantoină şi aminoacizi. Determinarea cantitativă a flavonelor ne-a condus la stabilirea unui procent de 1,50—1,65 g rutozid, pentru extractul de *C. vulgaris* şi 0,75—0,85 g% rutozid în cel de *D. biflorus*. Dozarea alantoinei (15) ne-a permis precizarea unui conţinut de 0,040—0,045 g%, pentru ambele extracte.

Conţinutul în alantoină al acestor extracte, deşi modest, alături de flavone şi saponozide presupunem că determină un efect diuretic, care ar putea conduce la eliminarea calculilor renali dezagregaţi eventual de alţi constituenţi. Din aceste considerente ne-am propus să determinăm şi eventuala *acţiune antilitiazică in „vitro"* asupra calculilor renali cu compoziţie chimică diferită, folosind atît ureaza izolată din aceste seminţe, cît şi decocturile şi extractele respective, singure sau asociate între ele*.

Ca mediu biologic am folosit urina umană. Probele au fost incubate la 37°C, timp de mai multe ore. Am observat modificarea învelişului extern al calculilor şi aspectului lor, scăderea în greutate, precum şi o uşoară alcalinizare a urinei, după o incubare de 72 ore. Rezultatele sînt redate în tabelul II.

Remarcăm faptul că decocturile, formele de administrare a produselor vegetale în medicina populară, sînt active (procent de dezagregare = 30). Extractele uscate prezintă activităţi echivalente cu decocturile respective. Asocierea decocturilor sau extractelor cu ureaza conduce la obţinerea unui preparat cu activitate antilitiazică uşor crescută (procent de dezagregare = 30,7). Ureaza singură influenţează în mai mică măsură dezagregarea (8—15%), în funcţie de natura chimică a calculilor. Preparatele sînt mai active asupra calculilor formaţi din acid uric sau uraţi, fosfaţi, carbonaţi, oxalaţi.

Aceste observaţii conduc la ipoteza că ureaza, prin alcalinizarea urinei, ar influenţa pozitiv dezagregarea calculilor renali, însă o administrare prelungită ar expune bolnavii unor infecţii cu diverşi germeni ce se pot dezvolta nestingheriţi în urina alcalină.

---

* Aducem mulţumiri, şi pe această cale, dr. Veronica Dumitrescu de la Spitalul Panduri, pentru amabilitatea cu care ne-a pus la dispoziţie calculi renali, analizaţi chimic.

Tabelul II

N.c.	Conținutul probei	Natura calculilor	Greutatea		pH-ul		Pierderi în greutate (g)
			inițială	final	inițial	final	
1	Urează Cv	Acid uric + carbonat	1,0366	0,9654	3—4	6—7	8
2	Urează Db	Acid uric + carbonat	1,0258	0,9230	3—4	7—8	10,2
3	Urează Db	Acid uric + fosfat + oxalat urme	1,3712	0,9699	4	6,5	29,2
4	Urează Cv	Acid uric + fosfat + carbonat	1,3388	1,1520	4	7,5	14,7
5	Urează Cv	oxalat + fosfat	1,4383	1,2300	4	7,5	14,4
6	Urează + extract Db	acid uric + carbonat + fosfat	1,0272	0,8160	3—4	6	20,55
7	Urează + extract Cv	acid uric + carbonat + fosfat	1,3120	1,0129	4	6—7	30,4
8	Urează + extract Db	acid uric + fosfat + urme oxalat	1,3803	0,9802	3—4	6—7	28,9
9	Urează + extract Cv	acid uric + carbonat	1,0344	0,9300	3—4	7	9,5
10	Decoct 3% Db	fosfat+ carbonat	1,3418	0,9390	4—5	7	30
11	Extract Cv	fosfat + carbonat	1,2619	1,1165	4	7	11,4
12	Extract Db	fosfat + carbonat	1,3183	0,9127	3—4	7,5	30,9
13	Decoct 3% Cv	fosfat + oxalat	1,3748	0,9666	4	7	29,6
14	Macerat 3% Db	fosfat + carbonat	1,0529	0,9267	4	7	11,9
15	Macerat 3% Cv	oxalat + fosfat	1,3593	0,9425	3—4	7,5	30,7

Legendă: Cv = *Citrullus vulgaris*
Db = *Dolichos biflorus*

CONCLUZII

Studiul fitochimic efectuat asupra semințelor speciilor *Cittrullus vulgaris Schrad* și *Dolichos biflorus L.* în scopul verificării și fundamentării științifice a acțiunii acestora indicate de medicina populară ne-a condus la :

— precizarea unor constituenți chimici, necitați în literatura de specialitate în aceste produse vegetale, care ar putea imprima o acțiune diuretică (derivații flavonici care se găsesc în cantitate de 0,45—0,50 g

rutozid % în *C. vulgaris* şi 0,20—0,30 g rutozid % în *D. biflorus* ; alantoina în cantitate de 0,04—0,05 g % în seminţele ambelor specii) ;

— obţinerea unor extracte uscate de tip „instant" cu un conţinut apreciabil în flavone (1,50—1,65 g% în extractul de *C. vulgaris* şi 0,75—0,85 g% în extractul de *D. biflorus*), în care alantoina se păstrează în aceleaşi proporţii ca în produsele vegetale ;

— izolarea ureazei în cantitate de 1 g % din produsul indigen, cu activitate enzimatică echivalentă cu cea a substanţei Merck pe care ar putea-o înlocui ;

— determinarea *in vitro* a influenţei pozitive pe care o au decocturile şi extractele obţinute din aceste două produse vegetale, singure sau asociate cu urează, asupra dezagregării calculilor renali.

Reiese deci, că ambele produse vegetale pot fi folosite fără riscuri în tratamentul litiazei renale, în cure nu prea lungi, ele nefiind toxice. Activitatea acestora rămîne însă dependentă de natura chimică a calculilor trataţi.

BIBLIOGRAFIE

1. ABDEL-AKHER M., TAMINI ALIFA H. K., MORSI M. — *Agric. Res. Rev.*, 1975, *53*, 3, 83—6.
2. AUBERY M., BOURILLON R. — *Cell. Diff.*, 1975, *4*, 2, 66—77.
3. BERGMAYER H. U. — Methods in Enzymatic Analysis, Academic Press, New York, Londra, 1963, p. 401.
4. BHATNAGAR R., BHUSHAN R., GARG S. P., KAPOOR R. J. — *Indian Chim. Soc.*, 1976, *53*, 3, 309.
5. BÖHN K. — *Arzneimittel Forsch.*, 1960, *10*, 6, 468.
6. CARTER W. G., ETZELER M. E. — *Biochemistry*, 1975, *14*, 23, 5, 118.
7. CHAKRAVARTI R. N., MITRA N. N., DACQUPTA B. N. — *J. Sci. Ind. Res.*, 1956, 15 C, 86—88.
8. CONSTANTINESCU D. GR., OŢELEANU R. — *Farmacia (Buc.)*, 1956, *4*, 5, 397—400.
9. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., SOMMER L., GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, *12*, 7, 385—389.
10. CONSTANTINESCU E., CRISTEA E., ALBULESCU D., TODOR D. — *Pharm.*, 1967, *10*, 10, 601—602.
11. FARNSWORTH N. R. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, *55*, 262.
12. GIRI V. K., RADHAKRISHNAN A. N., VAIDYANATHAN C. S. — *J. Indian Inst. Sci.*, 1955, *37* A, 178—184.
13. GURDAS B., SINGH O. S. — *J. Sci. Res. (India)*, 1956, 15 C, 182—183.
14. HEGI G. — Illustrierte Flora von Mittel — Europa, ed. J. F. Lehmanns, München, 1924, vol. IV/3, p. 1 624.
15. ISTUDOR V., MĂNTOIU M., BĂDESCU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, *29*, 1, 41—48.
16. IUTAKA I. — *Acta Schol. Med. Univ. Imp. Kyoto*, 1931, *13*, 211—238.
17. JANICOT M., LALAURIE M., BERLAN J., MARY A. — Travaux de la Société de Pharmacie de Montpellier, 1979, *39*, 3, 191.
18. KERHARO J. — La Pharmacopée Sénégalaise, Traditionelle Plantes Medicinales et Toxiques, ed. Vigot Fréres, Paris, 1976, p. 480.
19. LUCKNER M. V. — Prüfung von Drogen, VEB G. Fischer, Jena, 1966, p. 214, 273.
20. MURAKOSHI I., IKEGAMI F. O., NORYUTI M. I. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, *25*, *3*.
21. NAZIR D. J., MAGAR N. G. — *Indian J. Chem.*, 1963, *1*, 278—279.
22. ORIOL C., BOUSSET M. — *Transplant. Proc.*, 1975, 7, 4, 519—522.
23. PEECH K., TRACEV M. V. — Modernen Methoden der Pflanzen Analyse, ed. Springer, Berlin-Heidelberg, 1955, vol. II, p. 583, vol. III, p. 272, vol. IV, p. 97.
24. RAJAGOPALAN N., SINGH K. S. — *Curr. Sci.*, 1968, *37*, 6, 166—167.
25. REUTTER L. — Traité de Matière Médicale, Librairie J. B. Boillière et files, Paris, 1923, p. 303.

26. ROSETTI M., MIHELE D., FERARU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1974, *22*, 1.
27. ROSETTI M., MIHELE D. — *Farmacia (Buc.)*, 1975, *23*, 3.
28. SĂVULESCU TR. şi colab. — Flora R.P.R., Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1964, vol. IX, p. 32.
29. SMILLIE R. M., NIELSEN N. C. — *Skika Gakuho*, 1976, *76*, 4, 679—691 (Japonia), recenzat în *C.A.*, 1976, *85*, 19—20, 141168 c.
30. SORU E. — Biochimie medicală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1959, vol. I, p. 593, 620, 634, 655, 689, 690.
31. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie Verlag, Berlin, vol. I, p. 161.
32. WALK R. A., HACK S. — *Planta Medica*, 1976, *129*, 1, 27—32.
33. WALK R. A., HACK S. — *Planta Medica*, 1977, *137*, 3, 277—285.
34. WATTIEZ N., STERNON F. — Elementes de Chimie végétale, Ed. Masson et Cie, Paris, 1942, 103, 541.
35. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, Verlag von G. Fischer, Jena, 1929, vol. I, p. 582, Ergänzungs-band, 1955, p. 19, 50.
36. YANKOV L., KHUNSEIN S. — *Dokl. Bolg. Akad. Nauk.*, 1975, *28*, 12, 1 641—1 644.
37. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976, p. 896.
38. * * * — Medicinal Plants of India, Indian Council of Medical Research, New Delhi, 1976, vol. I, p. 363.

Articol intrat în redacţie la 12.III.1984.

Indicele de clasificare : 615.762.2 : 615.733.75.

SUMMARY

I. Ciulei, Viorica Istudor, Denisa Mihele, Iuliana Joja, Elena Apostol — CONTRIBUTIONS TO THE PHARMACOGNOSTIC STUDY OF *CITRULLUS VULGARIS SCHRAD* AND *DOLICHOS BIFLORUS L* SEEDS AS ANTILITHIASIS REMEDY AND UREASE SOURCE

The reduced number of antilithiasis drugs in the therapeutical armamentarium, the relatively increased incidence of renal lithiasis in patients of all ages led the authors to investigate some folk remedies.

In their study of two plants whose seeds are used with encouraging results in the elimination of renal calculi : ***Citrullus vulgaris Schrad*** (in Romania) and *Dolichos biflorus L* (in Nepal), the authors attempted to : 1) isolate urease (an imported substance) used in biology laboratories, and 2) to obtain an extract efficient in renal lithiasis.

By a unique procedure they obtained an urease with enzymatic activity comparable to that of the Merck substance and extract of „instant" type acting in vitro, i.e. breaking down renal calculi.

РЕЗЮМЕ

И. Чулей, Виорика Истудор, Дениса Михеле, Юлиана Жожа, Елена Апостол — ВКЛАД В ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЕМЯН *CITRULLUS VULGARIS SCHRAD* И *DOLICHOS BIFLORUS L* В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВ ПРОТИВ КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И КАК ИСТОЧНИКИ УРЕАЗА

Небольшое число медикаментов против каменной болезни, существующее в нынешнем терапевтическом арсенале, довольно большая частота каменной болезни почек у больных всех возрастов заставили авторов изучить некоторые народные лекарства.

Изучая два вида растений, семена которых в ободрительными результатами используются для отхождения почечных камней: *Citrullus vulgarit Schrad* (у нас) и *Dolichos biflorus L* (в Непале), авторы преследуют:

1. изолировать уреаз (импортируемое вещество), предназначенное для деятельности биологических лабораторий, и
2. получить экстракт, действенный в каменной болезни.

Единым способом они получают уреаз с энзиматическим действием, сравниваемым с веществом Мерк, и экстракт с мгновенным действием, действующим *in vitro* на некоторые почечные камни.

LOFEXIDIN : AGENT ANTIHIPERTENSIV ŞI AUXILIAR ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI OPIACEU, **Heinrich Koch**, Pharm. Intern., 1983, 4, 12, 305, 306

Hipertensiunea netratată conduce la serioase complicaţii cardiovasculare sau renale. Tratamentul este simptomatic mai degrabă decît curativ. Agenţii hipertensivi au diverse mecanisme de acţiune şi potenţe diferite.

Lofexidin, un nou derivat de imidazolin este un congener al clonidinei, avînd un spectru de activităţi similare acesteia. Medicamentul se leagă de regiunile a_2-adrenoreceptorilor ; legarea nu este localizată presinaptic. Legarea la ţesuturile periferice este foarte slabă. Lofexidinul este un antagonist a_2-adrenoreceptor de tip care acţionează central.

Un efect interesant al noului medicament este acţiunea lui de a inhiba simptomele declanşate de suspendarea utilizării morfinei, care este caracteristică şi clonidinei.

La pacienţii cu hipertensiune moderată la doze de 0,2—1,6 mg pe zi, provoacă o scădere a presiunii sanguine, fără a afecta rata inimii. O bună eficienţă se obţine prin asocierea lofexidinului (0,15 mg) cu clorotiazida (10 mg). Presiunea sanguină diastolică se reduce la 90 mmHg şi se menţine constant la acest nivel.

Medicamentul produce puţine reacţii secundare în comparaţie cu clinidina, deşi ambele produc somnolenţă, ameţeală şi uscăciunea gurii ; acestea dispar la întreruperea tratamentului. La terapia asociată cu un diuretic este micşorat potasiul şi creşte concentraţia de bicarbonat.

I. Popa

METABOLISMUL MEDICAMENTULUI ÎN CAVITATEA BUCALĂ, **G. S. Rao**, Pharm. Intern., 1983, 4, 5, 103—106

Metabolizarea xenobioticelor în cavitatea bucală, ca şi căile metabolice, par similare celor găsite în ficat. Metabolizările locale ale medicamentelor pot juca un rol în etiologia variatelor maladii periodontale şi sînt determinate de sistemul NADPH-Cit-P.450. Căile cele mai comune observate sînt hidroxilarea şi N-demetilarea, ca ex. aminofenazona, fenitoina, tripelenamina. Astfel fenitoina, prin administrare cronică la epileptici determină hipertrofia gingiei. Gingia este influenţată şi de modificările fiziologice în echilibrul hormonal (pubertate, sarcină, preparate hormonale ca contraceptivele orale). Reacţia inflamatorie pare să fie însoţită de o producere excesivă de hormoni sexuali şi prostaglandine.

Gingia conţine enzime capabile de a metaboliza hormoni sexuali normali. Gingia inflamată pare să aibă o activitate metabolică mărită, conducînd la metaboliţi mai activi biologic (de exemplu, acetatul de medroxiprogesteron). Unele enzime au o înaltă activitate şi sînt implicate în sinteza şi metabolismul prostaglandinelor (acumulare excesivă de acid 12-hidroxiarachidonic şi prostaglandina PGE_2 ; acestea sînt implicate în inflamarea gingivală, durere şi resorbţia osului). Inflamarea locală, la femeia gravidă, se poate explica prin conversia estronei la estradiol şi mărirea sintezei de PGE_2 prin estradiol în ţesutul gingival. Orice modificare în nivelul hormonului în sînge se reflectă şi în nivelul salivar.

Nitrat-reductaza microbiană din salivă este responsabilă pentru conţinutul ridicat de nitrit pînă la 200 mg/l. La administrarea orală a unor medicamente (exemplu : aminofenazona, piperazina, tetraciclina) pot conduce la formarea de nitrozamine cancerigene. Nitrozaminele provin din medicamente cu grupare amino secundară sau terţiară ; rata formării este determinată de bazicitatea medicamentului (pK_a) şi de condiţiile de reacţie. În general, condiţiile de formare a nitrozaminelor în cavitatea bucală nu sînt favorabile, dar sînt favorabile în tractul digestiv.

I. Popa

Sinteza unor azometine : orto-hidroxi-benziliden-2-imino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor,
Facultatea de Farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT

Se prezintă sinteza a 11 compuşi, necitaţi în literatura pe care am putut-o consulta, din seria ortohidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli, în urma reacţiei de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli şi orto-hidroxibenzaldehida, — în raport molar 1/1, în mediu de etanol, — în condiţiile prezentate în lucrare.

Structura acestor produşi a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor şi confirmată de spectrografia în I.R. şi U.V.

Tiazine
Sinteză

În literatura de specialitate se întîlnesc o serie de date cu privire la unele produse cu structură azometinică folosite în terapeutică.

Astfel, terizidona substanţă bine absorbită pe cale digestivă, dînd în doze egale concentraţii sanguine superioare cicloserinei, este mai activă decît aceasta faţă de *M. tuberculosis, St. aureus, Klebsiella, Salmonela, Streptococus* (1, 2).

Produşi ca flavosil 4-(p-hidroxi-m-metoxibenzilidenamino)-benzensulfonamidă — chimioterapic —, fezation 3-(p-metilbenzilidenamino)-4-fenil-4-tiazolin-2-tionă-tricoficid — şi leniqunsin — 6, 7-dimetoxi-4-(veratrilidenamino)-chinolin — antihipertonic — au prezentă, în constituţia lor, o grupare azometinică (3).

În scopul obţinerii de sulfone cu acţiune prelungită, care să nu fie dependentă de reacţia enzimatică şi să se scindeze printr-un proces hidrolitic la contactul direct cu ţesuturile, Elslager, Phillips şi Worth au sintetizat baze Schiff prin condensarea monoacildapsonei cu aldehide, rezultînd substanţe cu acţiune antimalarică. Cele mai bune rezultate s-au obţinut cu aldehida tereftalică şi cu aldehida 3, 5-diclorsalicilică (4).

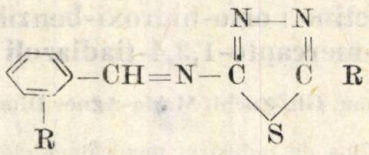
PSBA, 4′, 4″-[p-fenilen bis-(metilidenimino-p-fenilensulfofenil)]-bis-acetanilida, protejează şoarecii de infecţia cu *Plasmodium berghei* 5—7 săptămîni, iar DSA, 4′-[N-(3, 5-diclorosaliciliden-sulfanilil]-acetanilida, 9 săptămîni ; faţă de *M. leprae* ambele 8 săptămîni (5).

S-au făcut cercetări şi asupra altor baze Schiff, cît şi asupra biopolimerilor (6, 7).

Cercetători japonezi au sintetizat derivați ai acidului benzoic — cu structură de azometină — prin tratarea 2-carboxilbenzaldehidei cu acidul 0-aminobenzoic (ca atare sau substituiți) care au prezentat acțiune antiinflamatorie, antireumatică, antialergică și antihemolitică (8).

Azometine se întîlnesc și în seria 1, 3, 4-tiadiazolului.

Astfel, Giri și Singh (9) au sintetizat baze Schiff ale 2-amino-5-aril-1, 3, 4-tiadiazolului cu benzaldehida, avînd diferiți substituenți în pozițiile : 4-clor, fluor și metoxi ; în poziția 2-hidroxil și în poziția 3-nitrofenil, cu formula generală :



$R' = -C_6H_5$

$-C_6H_4-NO_3(3)$

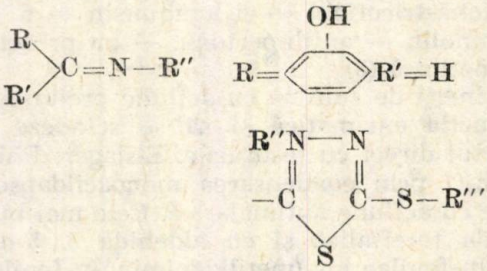
Masaki Ohta, Hiroshi Oya și colab. (10) au obținut derivați ai 1, 3, 4-tiadiazolului cu acțiune antibacteriană prin tratarea 2 amino-5-R-1, 3, 4-tiadiazolului cu aldehida benzoică nesubstituită și derivații săi și cu aldehida β-fenilacrilică și derivați.

Cei mai activi s-au dovedit p-dimetilamino-benziliden-1, 3, 4-tiadiazolul, 0-hidroxibenziliden-1, 3, 4-tiadiazolul, cît și derivații cu aldehida β-fenilacrilică simplă și substituită, produși care au dovedit aceeași suferință cu a TB_1, conteben (p-acetilamino-benzaldehidtiosemicarbazona).

Luk'janĕikova și Bernsteyn (11) au sintetizat baza Schiff a 5-etil-2-sulfanilamido-1, 3, 4-tiadiazolului (sulfaetidol, globucid) prin tratare cu 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehida.

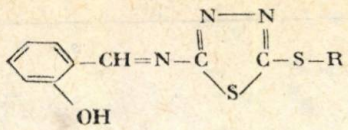
În privința nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic, literatura menționează că intră în constituția unor compuși cu activitate antivirală (12), hipoglicemiantă (13), fungicidă și insecticidă (14), tuberculostatică (15), ierbicidă (16) etc.

În lucrarea de față ne-am propus să obținem noi compuși cu formula generală :



rezultați în urma reacției de condensare dintre aldehida salicilică și 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli.

S-au sintetizat un număr de 11 compuși din seria orto-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli, pe care nu i-am găsit citați în literatura pe care am consultat-o și care sînt prezentați în tabelul I.



Tabelul 1

Nr. crt.	R	Formula moleculară / Greutatea moleculară	P.t.°C	Rdt.%	C% c/g	H% c/g	N% c/g	S% c/g
1	— H	$C_9H_7N_3OS_2$ / 237,31	247—8°	78,88	45,60 / 45,32	2,97 / 3,20	17,70 / 17,30	27,02 / 26,95
2	— CH_3	$C_{10}H_9N_3OS_2$ / 251,33	152—3°	77,99	47,80 / 48,29	3,61 / 3,59	16,72 / 16,30	25,51 / 25,40
3	— C_2H_5	$C_{11}H_{11}N_3OS_2$ / 265,36	105—6°	75,85	49,78 / 49,59	4,17 / 4,05	15,83 / 15,50	24,16 / 24,01
4	— n.C_3H_7	$C_{12}H_{13}N_3OS_2$ / 279,39	84—5°	89,62	51,57 / 51,32	4,66 / 4,20	15,04 / 14,95	22,95 / 22,65
5	— i.C_3H_7	$C_{12}H_{13}N_3OS_2$ / 279,39	115—6°	71,69	51,57 / 51,30	4,66 / 4,25	15,04 / 14,90	22,95 / 22,70
6	— n.C_4H_9	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ / 293,41	83—4°	88,28	53,20 / 53,02	5,15 / 5,70	14,32 / 14,20	21,85 / 21,40
7	— i.C_4H_9	$C_{13}H_{13}N_3OS_2$ / 293,41	134—5°	84,89	53,20 / 53,02	5,15 / 5,82	14,32 / 14,15	21,85 / 21,38
8	— terț.C_4H_9	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ / 293,41	233—4°	71,31	53,20 / 53,00	5,15 / 4,98	14,32 / 14,11	21,85 / 21,59
9	— n.C_5H_{11}	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ / 307,44	85°	82,66	54,67 / 54,72	5,57 / 5,95	13,66 / 13,25	20,16 / 20,00
10	— i.C_5H_{11}	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ / 307,44	108—9°	82,66	54,67 / 54,95	5,57 / 5,95	13,66 / 13,25	20,16 / 19,98
11	—CH_2—C_6H_5	$C_{16}H_{13}N_3OS_2$ / 327,43	146—7°	63,65	58,70 / 58,30	4,00 / 3,78	12,83 / 12,60	19,85 / 19,30

Noii produși au fost caracterizați prin determinări cantitative de C, H, N, S ale căror rezultate se încadrează în limita erorilor experimentale admise.

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrală în I.R., care a pus în evidență prezența diferitelor grupări caracteristice, active în infraroșu.

Spectrogramele în I.R. au fost înregistrate la un spectrofotometru IR 75 Karl Zeiss Jena, utilizînd tehnica pastilării în bromură de potasiu. Vom prezenta microfotografiile spectrelor în I.R., în domeniul 4 000—400 cm^{-1} pentru stabilirea cu precizie a benzilor de absorbție mai semnificative ale unor compuși sintetizați de noi (fig. 1, 2, 3).

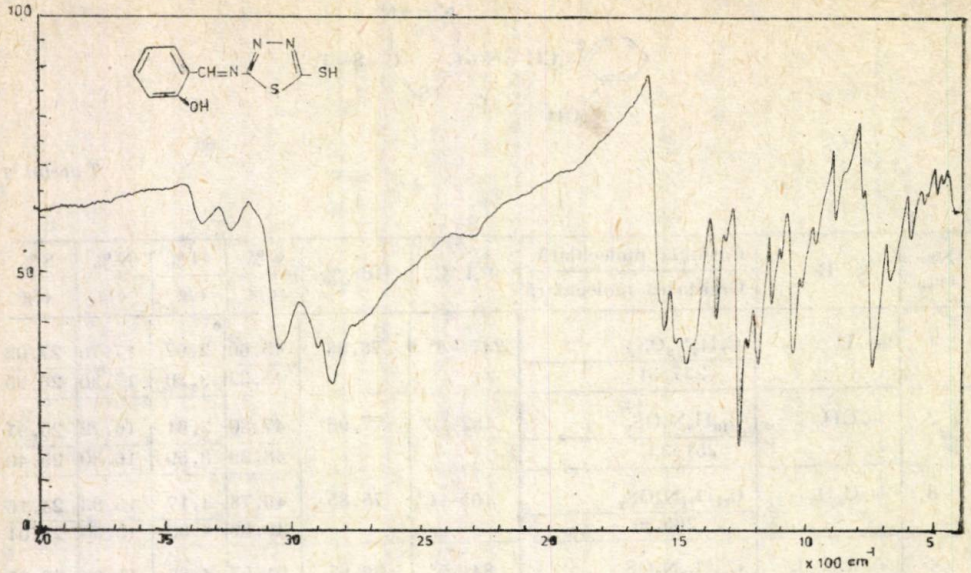


Fig. 1. — Spectrul în I.R. al compusului 1.

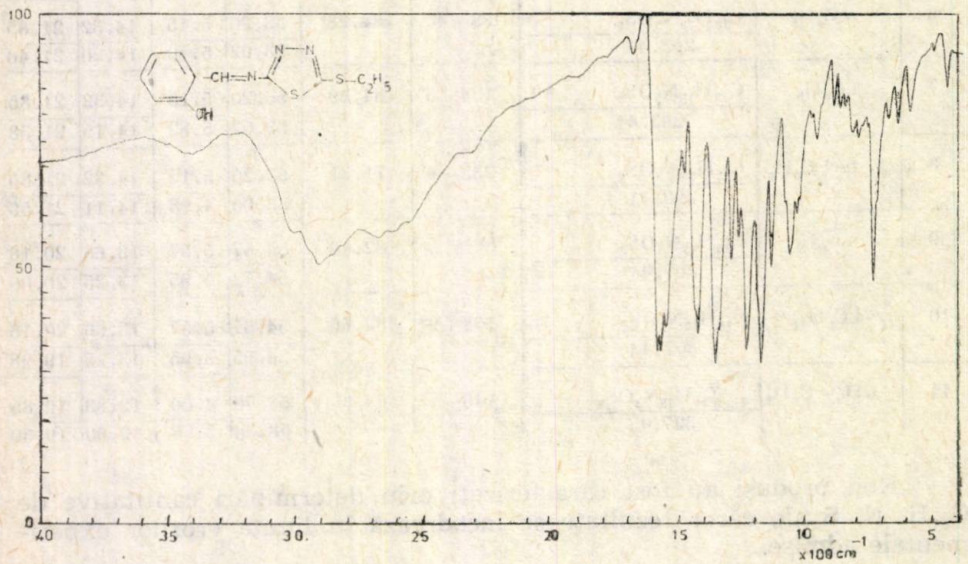


Fig. 2. — Spectrul în I.R. al compusului 3.

În spectrogramele efectuate am putut identifica benzile de absorbție ale nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic substituit care sînt cuprinse între 1 550 și 1 500 cm^{-1}, 1 430—1 370 cm^{-1} și 1 280—1 200 cm^{-1}, cu unele diferențe față de cele ale nucleului nesubstituit (17). Structura tiadiazolică a compușilor sintetizați poate fi atestată și de prezența unei bande caracteristice vibrației cuprinse între 586 și 500 cm^{-1} (18).

Benzile de intensitate medie și slabă de la 825 la 800 cm^{-1} se datoresc grupei — C-S — exociclice în conformitate cu datele din literatură (19).

Radicalii alchilici substituiți la grupa tiolică sînt prezenți prin vibrațiile de valență de la 2 960 la 2 800 cm^{-1} (asimetrice și simetrice), care se coroborează cu cele de deformare de la 1 400 la 1 300 cm^{-1} (20).

Benzile atribuite grupei azometinice (—CH=N—) se pot caracteriza prin vibrațiile de la 1 595 la 1 593 cm^{-1}, care sînt deplasate datorită

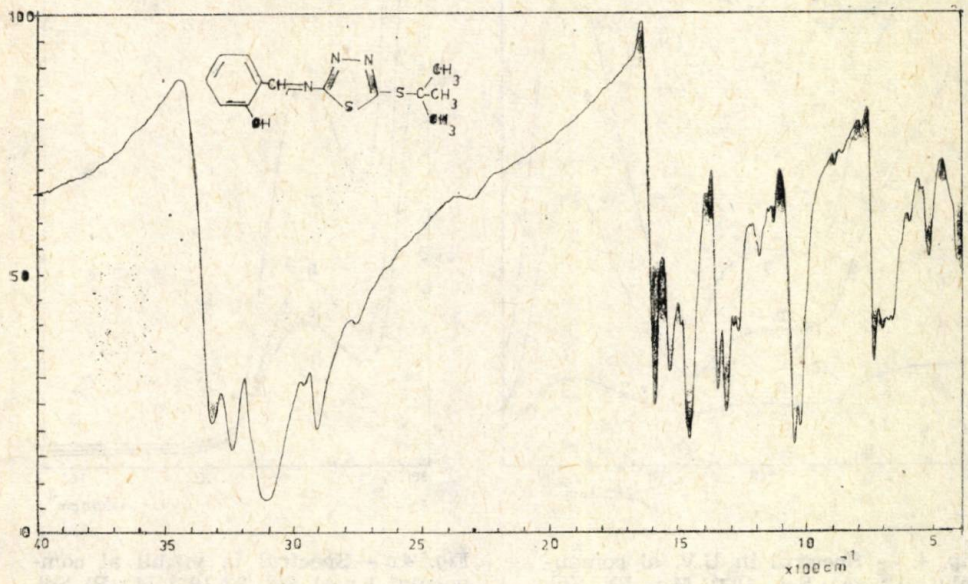


Fig. 3. — Spectrul în I.R. al compusului 8.

suprapunerilor cu grupele —C=N—ciclice și exociclice ale heterociclului și a influenței exercitată de nucleul benzenic substituit (21). Ținem să precizăm că aceleași valori au apărut și la ortohidroxibenzilidenimină, preparată în mod special de noi pentru a verifica domeniul de absorbție a grupei azometinice dintr-un compus simplu, cît și eventualele deplasări existente în molecula compușilor prezentați în nota de față.

Pentru studiul spectrelor electronice în U.V. și vizibil s-au preparat soluții cu $C = 10^{-3}$ prin dizolvare în etanol 96%, în balon cotat de 25 ml a substanțelor de cercetat, din care s-au obținut diluțiile necesare studiului ($C = 5 \cdot 10^{-5}$ M).

Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofotometru automat Specord UV-VIS, în domeniul 54 000—13 000 cm^{-1}, în cuve de 1 cm, folosindu-se etanolul 96% ca martor.

Compusul 1 care are grupa tiol nesubstituită prezintă trei maxime ale densității optice în U.V. la 205 nm, 250 nm, 319 nm și o zonă de absorbție cuprinsă între 208,3 nm și 250 nm cu o valoare medie la 217 nm (fig. 4, pct. A, B, C). În vizibil, soluțiile cu C=2, 5, 10^{-4}M, 1,25. 10^{-4}M și 10^{-4}M au un singur maxim de absorbție la 400 nm (fig. 4 a, pct. A, B, C).

La compusul 8 care conține un radical terțbutil se observă apariția unui efect batocrom atît în ultraviolet, cît și în vizibil. Astfel, lungimile de undă se deplasează la 217,3 nm și 319,2 nm pentru U.V. și 400 nm pentru vizibil, valori asemănătoare cu cele ale compusului cu grupa tiol nesubstituită (fig. 5 și 5 a, pct. A, B, C).

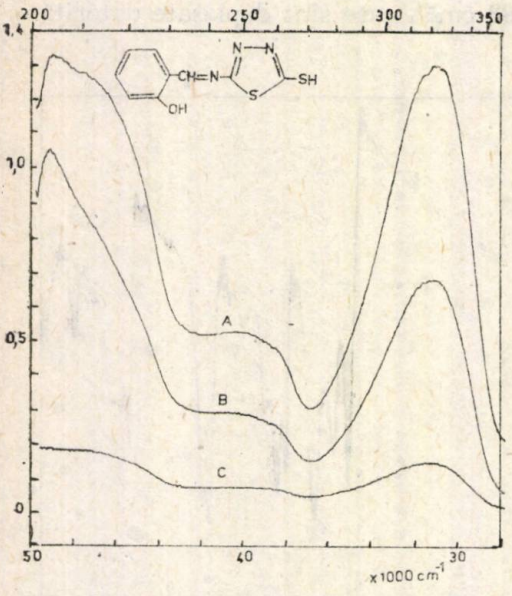


Fig. 4. — Spectrul în U.V. al compusului 1 : A) Sol. 10^{-4} M ; B) Sol. 5.10^{-5} M ; C) Col. 10^{-5} M.

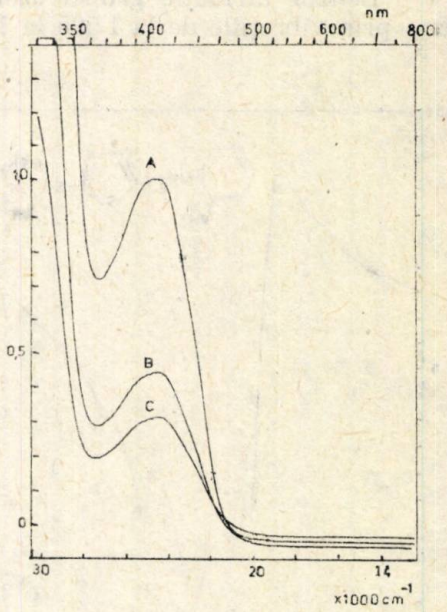


Fig. 4 a — Spectrul în vizibil al compusului 1 : A) Sol. $2{,}5.10^{-4}$ M ; B) Sol. $1{,}25.10^{-4}$ M ; C) Sol. 10^{-4} M.

La compușii 2—7 și 9—11 la care atomul de hidrogen de la grupa tiol a fost înlocuit cu diferiți radicali, apar efecte hiposcrome, lungimile de undă avînd valori la 237,5 nm și 285,7 nm, în raport cu maximele de la 250 nm și 319,2 nm ale compusului de bază. Efectul hipsocrom se poate constata și în domeniul vizibil la acești compuși, deoarece lungimea de undă scade la 377,6 nm, înregistrîndu-se și o zonă de absorbție mai puțin pronunțată la 349,6 nm (fig. 6 și 6 a, pct. A, B, C).

În studiul spectral în ultraviolet și vizibil se constată apariția unor efecte batocrome la compusul 1 care nu conține un radical grefat la atomul de sulf. Aceasta se datorește existenței tautomeriei tiol-tionice care apare în urma conjugării p-π dintre electronii acestui atom și electronii sextetului aromatic din nucleul 1, 3, 4-tiadiazolic. De asemenea, apare un efect batocrom și la compusul 8 care posedă un radical terțbutil datorită efectului +I respingător de electroni al acestuia, ceea ce conduce la mărirea densității electronice la atomul de sulf al grupării tiolice. Presupunem apariția din nou a tautomeriei tiol-tionice care deplasează densitatea maximă optică spre lungimi de undă mai mari.

Prin substituirea hidrogenului de la grupa tiol cu diferiți radicali se constată dimpotrivă, efecte hipsocrome care explică dispariția tautomeriei grupei tiolice.

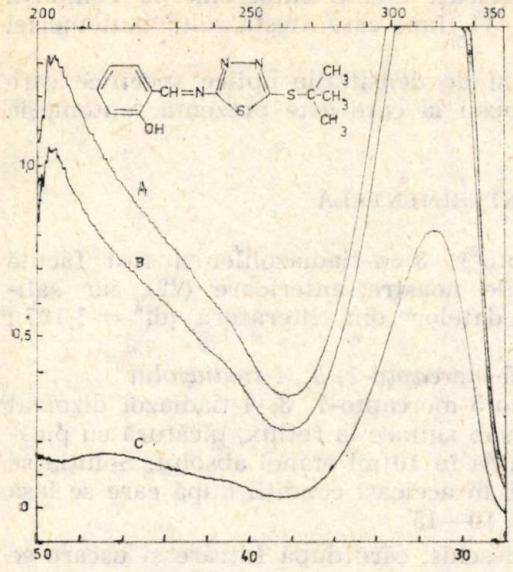


Fig. 5. — Spectrul în U.V. al compusului 8 : A) Sol. $1{,}25.10^{-4}$ M ; B) Sol. 10^{-4} M ; C) Sol. 5.10^{-5} M.

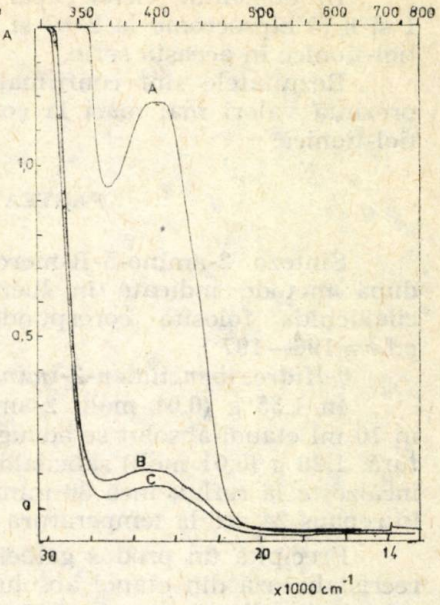


Fig. 5 a — Spectrul în vizibil al compusului 8 : A) Sol. 10^{-3} M ; B) Sol. $1{,}25.10^{-4}$ M ; C) Sol. 10^{-4} M.

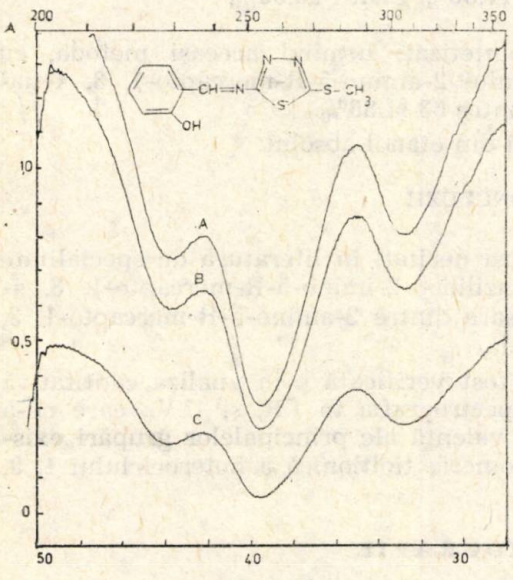


Fig. 6. — Spectrul în U.V. al compusului 2 : A) Sol. $1{,}25.10^{-4}$ M ; B) Sol. 10^{-4} M ; C) Sol. 5.10^{-5} M.

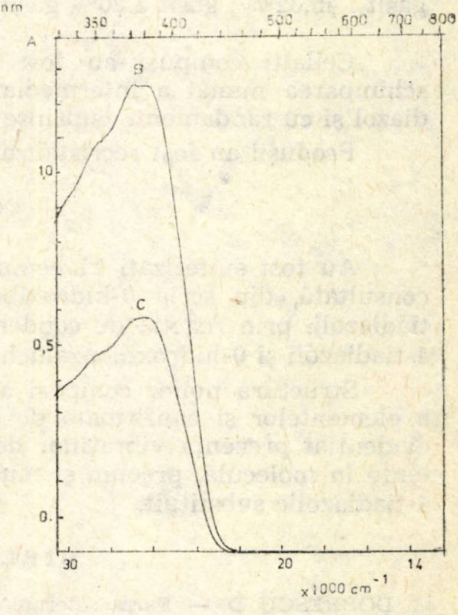


Fig. 6 a — Spectrul în vizibil al compusului 2 : B) Soluție 10^{-4} M ; C) Sol. 5.10^{-5} M.

În domeniul vizibil apar aceleași efecte batocrome la compușii 1 și 8 și hipsocrome la 2—7 și 9—11, fapt care atestă rolul tautomeriei tiol-tionice în această serie.

Rezultatele sînt confirmate și de densitățile optice specifice care prezintă valori mai mari la compușii la care este prezentă tautomeria tiol-tionică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor a fost făcută după metode indicate în lucrările noastre anterioare (22), iar salicilaldehida folosită corespunde datelor din literatură ($d_4^{20} = 1{,}167$; p.f. = 196—197°).

0-Hidroxibenziliden-2-imino-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolul

În 1,35 g (0,01 moli) 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol dizolvat în 10 ml etanol absolut se adaugă sub agitare la reflux, picătură cu picătură, 1,20 g (0,01 moli) salicilaldehidă în 10 ml etanol absolut. Soluția se încălzește la reflux încă 30 minute în aceleași condiții după care se lasă în repaus 24 ore la temperatura de 10—15°.

Precipită un produs galben-deschis, care după filtrare și uscare se recristalizează din etanol absolut. Rezultă 1,90 g (Rdt=78,88%) pulbere cristalină galbenă cu p.t.=247—8°, insolubilă în apă, solubilă la rece în acetonă, dioxan, D.M.F., la cald în metanol, etanol, cloroform, eter etilic, toluen.

$C_9H_7N_3OS_2$ Gr. mol.=237,31

C calc. : 45,60% ; *H* calc. : 2,97% ; *N* calc. : 17,70% ; calc. : 27,02% ; găsit : 45,32% ; găsit 3,20% găsit 17,30% găsit : 26,95%

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă, cu schimbarea numai a intermediarului 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol și cu randamente cuprinse între 63 și 88%.

Produșii au fost recristalizați din etanol absolut.

CONCLUZII

Au fost sintetizați 11 compuși necitați în literatura de specialitate consultată, din seria 0-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli, prin reacția de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli și 0-hidroxibenzaldehida.

Structura noilor compuși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrografia în I.R. și U.V., care ne-a evidențiat prezența vibrațiilor de valență ale principalelor grupări existente în moleculă, precum și tautomeria tioltionică a heterociclului 1, 3, 4-tiadiazolic substituit.

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981, p. 289.
2. CIONGA E., AVRAM L. — Medicamente chimioterapice, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978, p. 417.
3. NEGWER M. — Organisch-chemische Arzneimittel und ihre synonima, Akademie Verlag-Berlin 1978, Band I, 444, 445, 591, Band II, 769.

4. ELSLAGER E. F., GAVRILIS Z. B., WORTH D. F. — *J. med. chem.* 1969, 12, 363.
4. bis. DANCIU FELICIA, KORY M., LUPUȚIU GEORGETA — Structură chimică — biodisponibilitate, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1983, p. 231.
5. SINKULA A. A., YALBOWSKY S. H. — *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64, 181.
6. ELSLAGER E. F., CAPPS D. R., WORTH D. F. — *J. med. chem.*, 1969, 12, 597.
7. WORTH D. F., ELSLAGER E. F., PHILLIPS A. A. — *J. med. chem.*, 1969, 12, 591.
8. HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. — Brevet japonez 80 145 652/1980 ; C.A., 1981, 94, 25, 208 564.
9. GIRI S., SINGH H. — *C.A.*, 1967, 8, 133, *J. Indian chem. Soc.*, 1966, 43, 281.
10. MASAKI OHTA, HIROSHI OYA, AKIRA MIFUNE — *C.A.*, 1954, 48, 17, 10 006 ; *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1953, 73, 852.
11. LUK'JANEIKOVA G. L., BERNSTEYN V. N. — *C.A.*, 1967, 8, 116, *Chim. i. Chim. Technol.*, 1964, 7, 520.
12. PANDEY V. K., AGARWARL A. K., RAY S. K., IOSHI M. N. — *C.A.*, 1982, 97, 17, 138 140, *Indian Drugs*, 1982, 19, 8, 331.
13. AVETISYAN A. KH., OSVEPIAN T., STEPANIAN N. O. — *C.A.*, 1981, 95, 13, 115 404 ; *Khim.-Farm. Zh.*, 1981, 15, 6, 69.
14. REISDORFF I. H., BRANDES W. ȘI COLAB. (Bayer A. G.) — *C.A.*, 1977, 87, 19, 147 051, *Ger. Offen*, 1977, 2, 533 604.
15. SHINDE B. R., SHINDE N. M. — *C.A.*, 1982, 97, 21, 174 543. *Curr. Sci.*, 1982, 51, 14, 704.
16. OȚELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1976, XXIV, 2, 83.
17. KATRITZKY A. R. — Physical methods in heterocyclic chemistry, vol. II, Academic Press, New York, 1963, p. 232.
18. SBRANA G., GINAMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta*, 1966, 22, 517.
19. NAKANISHI KOJI — Infrared absorbtion spectroscopy practical, Tokyo, 1964, p. 216.
20. BAXTER AL. — *J. chem. Soc.*, 1955, 5, 669.
21. BELLAMY L. J. — The Infrared Spectra of Complex Molecules, Londra, 1959, New York, 1966.
22. OȚELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 9, 525.

Articol intrat în redacție la 16.II.1984.

Indicele de clasificare : 615.779.296—012

SUMMARY

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — THE SYNTHESIS OF SOME AZOMETHINES ; ORTHO-HYDROXYBENZYLIDEN-2-IMINO-5-R-MERCAPTO-1, 3, 4-THIADIAZOLES

The present paper reports on the synthesis of 11 compounds, not mentioned in the available literature, of the ortho-hydroxybenzyliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazole series, following the condensation reaction between 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazoles and ortho-hydroxybenzaldehyde, molar ration 1/1, in ethanol medium, under the conditions described.

The structure of the products was verified by quantitative analysis of the elements and confirmed by spectrography in infrared and ultraviolet light.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мария — Агнес Димитриу — СИНТЕЗ РЯДА АЗОМЕТИН, ОРТО-ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН-2-ИМИНО-5-Р-МЕРКАПТО-1,3,4-ТИА-ДИАЗОЛОВ

Авторы знакомят с синтезом 11 соединений, не приведенных в консультированной ими литературе, из серии ортогидроксибензилиден-2-имино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолов, вследствие реакции конденсации между 2-амино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолами и орто-гидроксибензальдегидом, в молярном отношении I/I, в этиловом спирте, в представленных в труде условиях.

Структура соединений была проверена количественным анализом элементов и подтверждена спектрографией в инфракрасном и ультрафиолетовом.

REFERATE

FARMACOGENETICA, **Rudolf Preisig,** Pharm. Intern., 1983, 4, 12, 314—317

Farmacogenetica, prin definiție, se ocupă de variația ereditară în răspunsul la un medicament. Medicamentele pot influența transmiterea genetică a unui defect care devine evident numai după administrarea acestora.

Autorul distinge, în această privință, două tipuri, dintre care tipul I este mai răspîndit în populație. În cadrul tipului I se încadrează deficiența în G-6-P-dehidrogenaza ; sulfonamidele, primachin și altele care determină hemoliza. Succinilcolina nu este dezesterificată de pseudocolinesterază și produce o apnee prelungită, pe cînd barbituricii și multe altele, în cazul deficienței de enzime implicate în sinteza hemului, determină semne neurologice și durere abdominală (porfiria). Tipului I i se atribuie și alte simptome : glaucom indus de steroizi, rezistența la anticoagulante cumarinice și hipertermia malignă.

În cadrul tipului II sînt incluse procesele metabolice, ex. acetilarea, hidroxilarea (monooxigenarea) și glucuronoconjugarea. La acetilare se disting acilatori lenți și rapizi, cu o incidență variabilă, în cazul cafeinei, izoniazidei, hidralazinei, nitrazepamului, procainamidei, sulfapiridinei etc. La acilatorii lenți, izoniazida, hidralazina, procainamida declanșează lupus eritematos sistemic, iar salazosulfapiridina cianoză și hemoliză. Fenomenele apar prin faptul că ficatul conține o cantitate mai mică de N-acetiltransferază. Glucuronoconjugarea este ineficientă cu paracetamol, estradiol și acid clorfibric, la indivizii cu această deficiență. Monooxigenarea, respectiv hidroxilarea, reprezintă cel mai important fenomen în metabolismul hepatic al medicamentului și este efectuat de cit. P-450. Fenotipurile sînt desemnate ca metabolizatori slabi și extensivi și nu lenți și rapizi ca la acetilare. Hidroxilatorii slabi sînt virtual incapabili de a oxida medicamentul sau xenobioticul. Monooxidarea prezintă un polimorfism care se observă în cazul debrisochinului, mefenitoinei, carbocisteinei și a tolbutamidei. În cadrul polimorfismului debrisochinului se includ : soarteina, propranolul, amitriptilina, fenitoina, fenacetina și altele. La metabolizatorii slabi, la administrare prelungită a unui medicament, are loc o acumulare care determină toxicitatea.

Incapacitatea de a conjuga bilirubina conduce la sindromul Crigler-Najjar și Gilbert cu apariția icterului.

Sînt descrise și tehnicile pentru determinarea fenotipurilor.

I. Popa

CELIPROLOL — O NOUĂ GENERAȚIE DE B-BLOCATORI CARDIOSELECTIVI, **Heinrich Koch,** Pharm. Intern., 1983, 4, 5, 101—102

Celiprolol (Selectol) este un agent cardioselectiv din grupa blocatorilor b_1 receptorilor. El servește în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă sau cu maladii respiratorii obstructive, cît și pentru diabetici. De asemenea reprezintă un progres în terapia anginei pectorole și a hipertensiunii.

Studiile farmacodinamice asupra influenței celiprololului asupra circulației, respirației, a SNC, funcției intestinale și a metabolismului, ca și asupra coagulării sîngelui și activității antiinflamatorii nu relevă nici un efect advers care ar putea face ca medicamentul să fie inutilizabil în terapia umană.

Administrat i.v. (10 mg) sau oral (100 mg), după două ore nivelul plasmatic maxim este de 162 ng/ml. Eliminarea ($T_{1/2}$) este de 4,5 ore după administrare, medicamentul fiind excretat în urină și fecale, fără a se detecta prezența metaboliților. Legătura proteică este corelată cu doza, reprezentînd o legare de 28—30%.

Studiile pe șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra fertilității și a reproducerii, nici efecte embriotoxice sau teratogene, nici asupra evoluției peri- și postnatale Nu s-au observat mutații genice, aberații cromozomiale sau legarea de ADN.

Eficiența medicamentului se manifestă la 10—20 mg ; la doze superioare micșorează rata inimii.

I. Popa

Polimorfismul şi activitatea unor medicamente din date de analiză termică

Rodica Vîlcu, Viorica Dogaru

Catedra de chimie Fizică şi Tehnologie Electrochimică,
Institutul Politehnic Bucureşti

REZUMAT *În lucrarea de faţă s-au urmărit, prin calorimetrie dinamică şi diferenţială şi analiză termică diferenţială modificările care intervin în polimorfismul acidului acetil salicilic, substanţa activă din aspirină şi a 4-dimetilaminoantipirinei din piramidon în urma procesului de tabletare.*

Medicamente
Stabilitate
Tablete

În lucrarea de faţă s-au urmărit, prin calorimetrie dinamică diferenţială şi analiză termică diferenţială, modificări în polimorfismul părţii active a unor substanţe medicamentoase, determinate de particularităţile tehnologiei de obţinere a substanţelor cercetate.

Eficacitatea unui medicament depinde de o serie întreagă de factori, printre care cei mai importanţi sînt : starea fizică a substanţelor active, adjuvanţii folosiţi, forma de condiţionare aleasă, calea de administrare şi evident starea bolnavului. Condiţiile impuse de farmacopee privind calitatea unui medicament se reduc însă, în cele mai multe cazuri, la stabilirea unor criterii fizico-chimice, privind substanţa sau substanţele active ca : descrierea caracteristicilor fizice, controlul purităţii, al identităţii, criterii care nu permit o eventuală decelare a unor variaţii de răspuns terapeutic. Din acest motiv acelaşi medicament constituit diferit, deşi corespunde condiţiilor impuse, are viteze diferite de absorbţie care depind de : forma polimorfă a substanţei medicamentoase folosite, mărimea particulelor substanţei active, structura combinaţiei (de bază sau combinaţie complexă), natura adjuvanţilor, proprietăţile fizice ale formei de condiţionare (1).

În studiul polimorfismului, determinarea temperaturii de tranziţie la care cei doi polimorfi au energia liberă identică — deci aceeaşi solubilitate în orice solvent şi aceeaşi presiune a vaporilor, la aceeaşi temperatură — prezintă o importanţă deosebită.

În elaborarea formelor galenice, cunoaşterea temperaturii de tranziţie între formele polimorfe permite precizarea solubilităţii şi a uşurinţei de absorbţie a substanţelor medicamentoase încorporate în medica-

ment, care creşte cu entalpia (2). O tranziţie polimorfă poate avea loc într-un interval de timp scurt sau mai îndelungat, sau poate fi incompletă în funcţie de tipul cristalelor, de defectele de reţea, de condiţiile de păstrare etc.

Transformarea treptată a formei metastabile a unei substanţe medicamentoase într-o formă stabilă poate fi însoţită de o variaţie a eficacităţii ei terapeutice. În unele cazuri este posibil ca o formă polimorfă termodinamic metastabilă a unei substanţe medicamentoase să fie practic stabilă din punct de vedere al cineticii tranziţiei, datorită vitezei extrem de lente a modificării structurii cristaline sau a unei perioade de inducţie foarte lungi. În astfel de cazuri raportul dintre viteza de absorbţie şi biodisponibilitatea polimorfului metastabil este crescut comparativ cu polimorful stabil termodinamic (3, 4, 5). Practic este dificil să se stabilească cu anticipaţie dacă tranziţiile dintre modificaţiile cristaline polimorfe pot avea loc în timpul sau după procesul de fabricaţie. Din această cauză cunoaşterea temperaturii de tranziţie şi a căldurii de tranziţie, a naturii acesteia, enantiotropă sau reversibilă, ori monotropă sau ireversibilă, capătă o importanţă cu totul deosebită, atît în ceea ce priveşte controlul de fabricaţie, cît şi al tehnicii de obţinere a formelor farmaceutice cu astfel de substanţe.

Avînd în vedere că schimbarea unor parametri intensivi ca temperatura şi presiunea, poate modifica forma polimorfă a unei substanţe, s-a urmărit efectul tabletării prin presare asupra formelor polimorfe ale acidului acetilsalicilic, substanţa activă din aspirină şi ale 4-dimetilamino-antipirinei din piramidon. Presiunea de tabletare utilizată în acest proces tehnologic este cuprinsă între 5 şi 10 atmosfere.

În sinteza medicamentelor există preocuparea preponderentă de a obţine forme metastabile care au eficacitate curativă sporită, în opoziţie cu modificaţiile polimorfe stabile obţinute în condiţiile atingerii echilibrului termodinamic. Ca urmare, sînt puţin interesante din punct de vedere al efectelor biologice modificaţiile polimorfe stabile caracterizate prin temperaturile cele mai ridicate de topire, puritate şi stabilitate mare, precum şi solubilităţi diminuate faţă de formele mai puţin stabile. O dirijare corectă a modificării parametrilor asociaţi sintezei medicamentelor în vederea optimizării conţinutului lor în substanţă activă, reduce sau chiar elimină apariţia formelor stabile.

Detectarea unor asemenea forme s-a realizat, pentru substanţele menţionate prin calorimetrie dinamică diferenţială şi analiză termică diferenţială, determinîndu-se cu mare precizie temperaturile şi căldurile de tranziţie a formelor polimorfe.

DATE EXPERIMENTALE

Prin calorimetrie diferenţială dinamică şi analiză termică diferenţială s-au pus în evidenţă modificări polimorfe survenite la tabletare în substanţele active din aspirină şi piramidon.

Analiza calorimetrică a fost efectuată cu un calorimetru dinamic diferenţial Perkin-Elmer model DSC-2, iar analiza termogravimetrică s-a realizat cu o termobalanţă Perkin-Elmer tip TGS-2. Toate determinările s-au efectuat într-o atmosferă controlată de argon.

Într-o primă etapă s-a efectuat un control al purităţii substanţelor active conţinute în procent determinat în compoziţia medicamentelor

respective, prin calorimetrie dinamică diferențială (6). Pentru ambele probe s-a găsit o puritate de peste 98%.

În etapa a doua a studiului s-au urmărit prin calorimetrie dinamică diferențială și analiză termogravimetrică, modificările polimorfe survenite în procesul de tabletare, din temperaturi și călduri de topire ale substanțelor active și din valorile parametrilor cinetici ai proceselor lor de descompunere.

Lucrîndu-se cu acidul acetil-salicilic și 4-dimetilamino antipirină pure, și apoi adăugînd adjuvanții utilizați în procesul tabletării în procentele cunoscute, s-a constatat că adaosurile nu modifică parametrii termodinamici urmăriți, astfel încît diferențele obținute între produsul netabletat (pulbere) și cel tabletat au fost atribuite presiunii aplicate în procesul de tabletare.

Datele de analiză termogravimetrică s-au prelucrat pe baza teoriei lui Freeman-Carroll (7), în scopul obținerii parametrilor cinetici ai procesului de descompunere termică. Ca urmare, energia de activare, ordinul de reacție și variația masei cu temperatură sînt corelate de relația :

$$\frac{\frac{-\Delta E^*}{2{,}303R}\Delta\left(\frac{1}{T}\right)}{\Delta \log W_r} = -n + \frac{\Delta \log \frac{dW}{dt}}{\Delta \log W_r} \qquad (1)$$

unde : T=temperatura (K)

$W_r = W - W_\infty$; W_∞ este masa probei la sfîrșitul procesului de descompunere ;

W este masa probei la timpul t ;

W_r scăderea relativă a masei probei la timpul t ;

ΔE^* = energia de activare (kcal/mol)

n = ordinul de reacție

W, W_∞ și $\frac{dW}{dt}$ se extrag direct din curbele termogravimetrice și termodiferențiale.

Reprezentînd grafic $\Delta \log \frac{dW}{dt} / \Delta \log W_r$ în funcție de $\Delta\left(\frac{1}{T}\right) / \Delta \log W_r$ se obține o dreaptă (dreapta Freeman-Caroll) din a cărei pantă se poate calcula energia de activare, iar din ordonata la origine se calculează ordinul de reacție.

În cazul aspirinei, substanță pură (pulbere) și tabletă, curbele termogravimetrice și termodiferențiale sînt prezentate în fig. 1.

Din studiul comparativ al acestor termograme rezultă că procesele de descompunere termică pentru aspirina netabletată și cea tabletată decurg aproape paralel, cu interferențe la 160°C, 300°C și 388°C. De asemenea se constată că ambele probe au stabilitate în atmosferă de argon pînă la 137°C, viteza maximă de descompunere fiind la 174°C pentru cea netabletată și la 166°C pentru cea tabletată. Diferențele observate în aparență sînt nesemnificative, dar trasînd dreptele Freeman-

Caroll pentru aspirina netabletată şi cea tabletată (fig. 2) s-au putut determina parametrii cinetici ai procesului care pun în evidenţă trecerea aspirinei tabletate într-o formă mai stabilă din punct de vedere chimic.

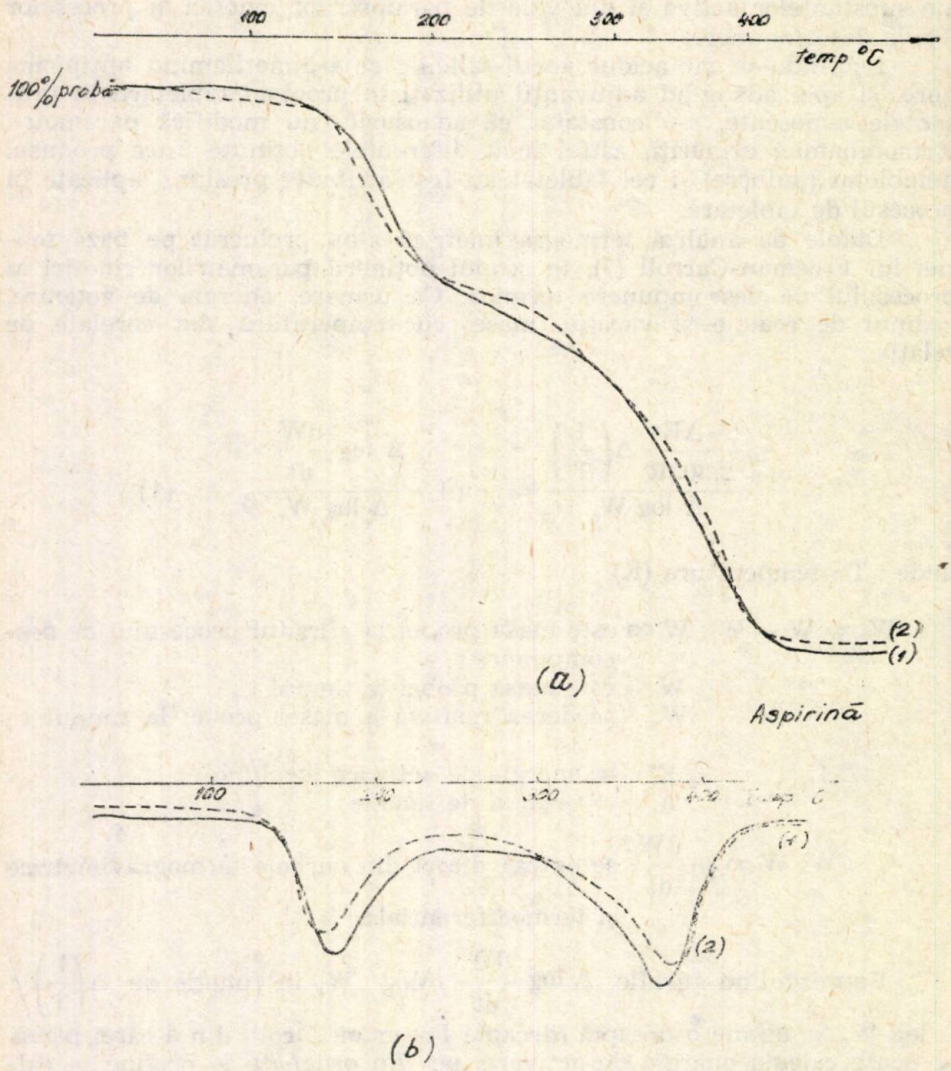


Fig. 1. — Curbele termogravimetrice (a) şi termodiferenţiale (b) pentru aspirina netabletată 1 şi tabletată 2.

Astfel, pentru aspirina netabletată, s-a găsit pentru energia de activare a procesului de descompunere, valoarea 14,4 kcal/mol iar pentru cea tabletată 26,31 kcal/mol.

Rezultatele furnizate de analiza termogravimetrică şi termodiferenţială s-au completat cu datele obţinute prin calorimetrie dinamică diferenţială.

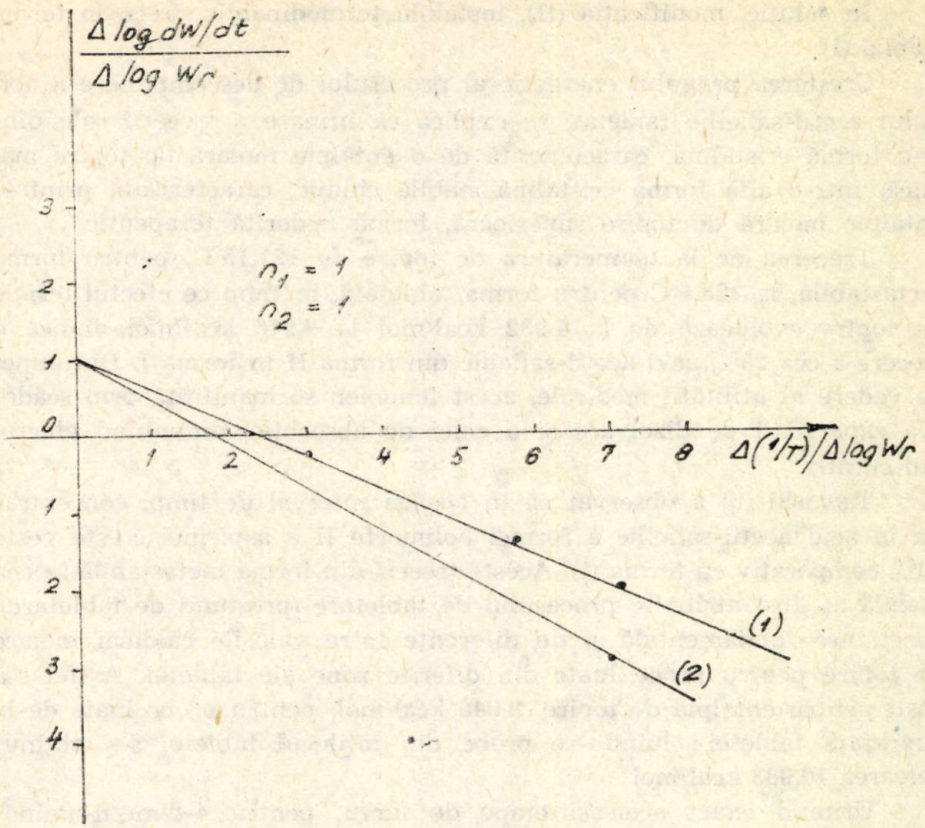


Fig. 2. — Dreptele Freeman-Carroll pentru aspirină : netabletată (1) şi tabletată (2)

Variaţia de entalpie asociată proceselor fizico-chimice caracterizate termogravimetrice, se formulează printr-o relaţie adaptată particularităţilor metodei :

$$H = \frac{K.A.S.}{G.V_H} \text{ (cal/g)} \qquad (2)$$

unde : K = constanta aparatului
A = aria picului înregistrat în mm^2
S = sensibilitatea aparatului în mcal/s
G = masa probei în mg
V_H = viteza de derulare a hîrtiei înregistratorului.

Studiul aspirinei prin calorimetrie dinamică diferenţială indică o temperatură de topire de 121,15°C şi o căldură molară de topire de 4,932 kcal/mol pentru aspirina netabletată ; temperatura de topire de 123,6°C şi căldura molară de topire de 9,946 kcal/mol caracterizează aspirina tabletată.

Literatura de specialitate indică (8) pentru acidul acetilsalicilic două forme polimorfe, una stabilă (I) cu temperatura de topire 143°C şi forma (II) mai puţin stabilă în soluţie, avînd temperatura de topire de 123°C.

În soluție, modificația (II), instabilă termodinamic, trece în forma stabilă (I).

Creșterea pragului energetic al procesului de descompunere a acidului acetil-salicilic tabletat, se explică ca urmare a trecerii sale dintr-o formă cristalină, caracterizată de o entalpie molară de topire mai mică, într-o altă formă cristalină stabilă chimic, caracterizată printr-o entalpie molară de topire superioară, formă nedorită terapeutic.

Trecerea de la temperatura de topire de 121,15°C, pentru forma metastabilă, la 123,6°C pentru forma tabletată, în timp ce efectul termic de topire evoluează de la 4,932 kcal/mol la 9,946 kcal/mol, indică o trecere a cca 25% acid acetil-salicilic din forma II în forma I. Din punct de vedere al utilității medicale, acest fenomen se manifestă prin scăderea capacității de dizolvare și a celei de absorbție, diminuînd efectul său curativ.

Tawashi (8) a observat că în același interval de timp, concentrația în acid acetil-salicilic a formei polimorfe II a aspirinei crește peste 70% comparativ cu forma (I). Aceste treceri din forma metastabilă în cea stabilă au fost atribuite procesului de tabletare (presiunii de tabletare), constatare fundamentală și de diferențe între valorile căldurii molare de topire pentru probe luate din diferite zone ale tabletei. Astfel s-a găsit pentru entalpia de topire 9,946 kcal/mol, pentru probe luate de la suprafața tabletei ; luîndu-se probe din mijlocul tabletei s-a obținut valoarea 10,963 kcal/mol.

Urmînd exact aceleași etape de lucru, pentru 4-dimetil-aminoantipirina, substanța activă din piramidon, s-au obținut curbele termogravimetrice și termodiferențiale prezentate în fig. 3.

Din aceste termograme se desprinde faptul că atît piramidonul netabletat, cît și cel tabletat au stabilitate în atmosferă de argon pînă la 150°C, viteza maximă de descompunere termică situîndu-se pentru ambele probe la 233°C. Din curbele termogravimetrice se observă că masa de substanță rămasă la sfîrșitul procesului de descompunere este mai mare la proba tabletată.

Utilizînd aceste termograme, s-au trasat dreptele Freeman-Carroll pentru piramidonul netabletat și tabletat (fig. 4) din care s-au putut calcula parametrii cinetici ai procesului.

Regularitatea găsită în cazul aspirinei, privind efectul presiunii de tabletare asupra polimorfismului a fost regăsită și în cazul piramidonului.

Prin analiza termogravimetrică s-a stabilit pentru energia de activare a procesului de descompunere termică valoarea de 25,6 kcal/mol pentru piramidonul netabletat și 38,6 kcal/mol pentru cel tabletat.

Calorimetria diferențială arată o temperatură de topire de 103,03° și o căldură molară de topire de 5,428 kcal/mol pentru piramidonul netabletat, respectiv 113,95°C și 7,765°C kcal/mol pentru cel tabletat.

De asemenea s-au obținut diferențe între probele luate din diferite zone ale tabletei. Astfel s-a găsit pentru căldura molară de topire valoarea de 7,765 kcal/mol, pentru probe luate de la suprafața tabletei și 8,098 kcal/mol pentru probe din mijlocul tabletei.

Întrucît studiul de față a fost limitat la caracterizarea substanțelor active pure din unele medicamente și a tabletelor comerciale, se impune o cercetare sistematică a influenței presiunii de tabletare, riguros sta-

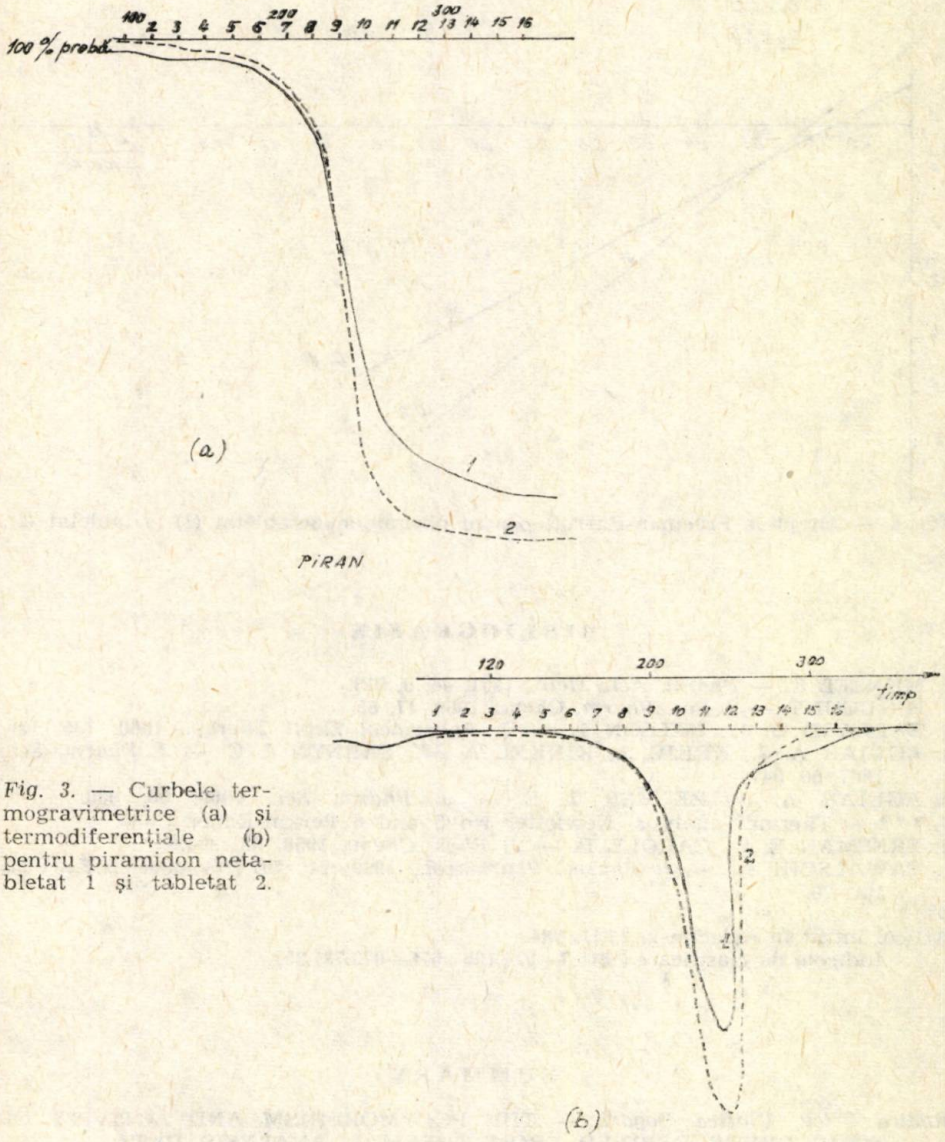


Fig. 3. — Curbele termogravimetrice (a) și termodiferențiale (b) pentru piramidon netabletat 1 și tabletat 2.

bilită, asupra eficienței terapeutice, în scopul găsirii presiunii limită de trecere de la un polimorf la altul. Un asemenea studiu va fi prezentat într-o viitoare lucrare.

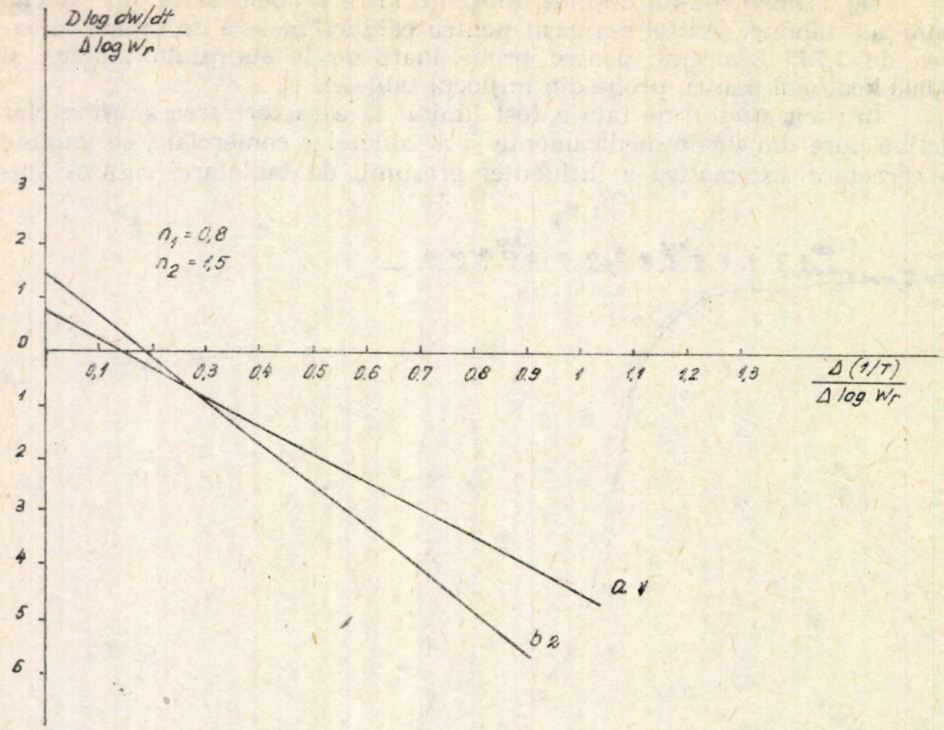


Fig. 4. — Dreptele Freeman-Carroll pentru piramidon netabletat (1) și tabletat (2).

BIBLIOGRAFIE

1. MÜNZEL K. — *Pharm. Acta Helv.*, 1971, *46*, 9, 513.
2. HIGUCHI T. — *J. Soc. Pharm. Chem.*, 1969, *11*, 85.
3. BALLARD B. E., NELSON E. — *J. Pharmacol Exptl Therap.*, 1960, 135, 120.
4. AGUIAR A. J., KREJU J., KINKEL A. W., SARNYN J. C. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 847.
5. AGUIAR A. J., ZELMER J. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 980.
6. * * * — Thermal analysis, Newletter No 5 and 6 Perkin-Elmer Corp.
7. FREEMAN E. S., CAROLL B. — *J. Phys. Chem.*, 1958, 62, 394.
8. TAWALSCHI R. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, 21, 701 ; Science N.Y., 1968, 160, 76.

Articol intrat în redacție la 17.II.1984.
Indicele de clasificare : 615.7—014.125 : 616—073.731.251.

SUMMARY

Rodica Vîlcu, Viorica Dogaru — THE POLYMORPHISM AND ACTIVITY OF SOME DRUGS DERIVED FROM THERMAL ANALYSIS DATA

A study was carried out by differential dynamic calorimetry and differentiated thermal analysis on the changes that take place in the polymorphism of salycylic acetyl acid, active substance in aspirin, and of 4-dimethylaminoantipyrin in pyramidon following their processing into tablets.

O nouă metodă de dozare a polifenolilor cafeil chinici din frunzele de Cynara scolymus L. (anghinare)

Engletina Pelegrino, O. Contz

Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice, București

REZUMAT

S-a elaborat o metodă nouă de dozare a polifenolilor cafeil chimici din frunzele de Cynara scolymus L *(anghinare).*

Metoda constă în hidroliza alcalină a polifenolilor cafeil chimici (cinarină, acid clorogenic și izomerii săi) pînă la acid cafeic, care este dozat fotometric prin reacția cu reactivul Arnow.

Rezultatele obținute au fost interpretate statistic.

Metoda a fost verificată pe etape, prin cromatografie în strat subțire și prin spectrele în U.V.

Chinolinum
Dozare

Cynara scolymus L. (anghinare), specie mediteraneană, este întrebuințată în terapeutică din secolul al XVI-lea, iar studiul său fitochimic, inițiat în anul 1931 de Chabrol și colaboratorii (3) continuă și astăzi.

Anghinarea conține o varietate de compuși chimici, în special polifenoli cafeil chimici, ce stau la baza numeroaselor acțiuni farmacodinamice ale plantei, care este folosită pentru efectul său coleretic-colagog, diuretic, colesterolitic, de protejare și regenerare a celulei hepatice (tabelul I).

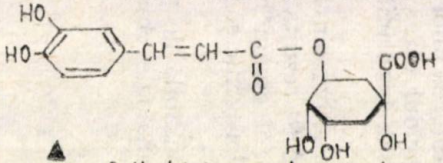
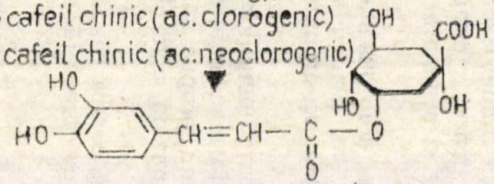
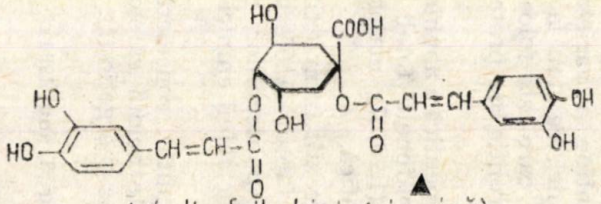
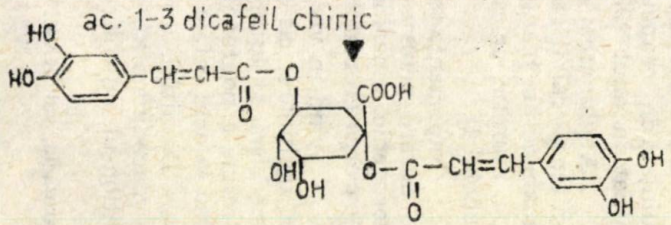
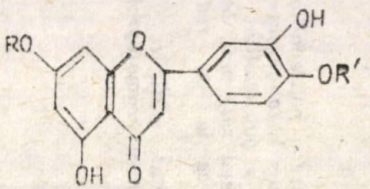
Importanța terapeutică a anghinarei a impus stabilirea unor metode de dozare pentru polifenolii totali (3) sau pentru acidul cafeic, acidul clorogenic, cinarină (1, 6, 7), majoritatea presupunînd, în primă etapă, separarea cromatografică.

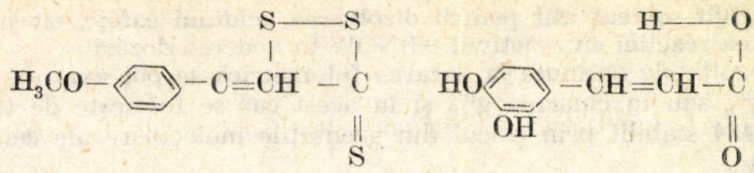
Avînd în vedere atît complexitatea principiilor active din frunzele de anghinare, cît și faptul că efectul farmacologic este rezultatul unui sinergism al tuturor polifenolilor, ne-am propus să efectuăm hidroliza alcalină a polifenolilor cafeil chinici (cinarină, acid clorogenic și izomeri) pînă la acid cafeic.

De altfel, unii autori consideră că partea responsabilă de acțiunea farmacodinamică, este acidul cafeic care prezintă analogie chimică cu trition-ul, un coleretic energetic (2).

Tabelul I

Comoziția chimică — *Cynara scolymus L*

Polifenoli					
Derivați cafeici	Flvone	Substanțe. amare	Steroide	Saponozide
Deriv. monocafeil chinici  ac. 3 cafeil chinic (ac. clorogenic) ac. 5 cafeil chinic (ac. neoclorogenic)  Deriv. dicafeil chinici  ac. 1-4 dicafeil chinic (cinarină) ac. 1-3 dicafeil chinic 	 R R' luteolină H H cinarozică glucoză H scolimozidă glucoză + ramnoză H cinarotriozidă glucoză . glucoză + ramnoză	cinaropicrină Taninuri Pectine	taraxasterol taraxasterol stigmasterol sitosterol Glucide Aminoacizi	cinarogenină Mucilagii Vitamine



Tritio-p-metoxi fenil propen (trition) Acil cafeic

Acidul cafeic liber existent în frunze şi cel obţinut prin hidroliza polifenolilor cafeil chinici, reluat în final în metanol, l-am dozat fotometric cu reactivul ARNOW (4).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Materialul studiat şi metoda

Am folosit frunze de *Cynara scolymus L.* recoltate din cultura de la Staţiunea Experimentală Domneşti a Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice, uscate la temperatura mediului ambiant.

Ca solvent de extracţie, am folosit alcoolul etilic de 96°, timpul de extracţie fiind de 30 minute la cald (4). Alcoolul se îndepărtează prin distilare în baia de apă şi reziduul se reia cu apă acidulată cu acid acetic glacial (1), la cald, pentru a realiza astfel o extracţie selectivă a polinefonilor.

Soluţia apoasă acidă, din care clorofila se îndepărtează prin filtrare prin vată, se tratează cu hidroxid de sodiu *in rotulis*, în cantitatea calculată pentru a neutraliza acidul acetic glacial şi a obţine în final 25 ml soluţie de hidroxid de sodiu 2 N (8).

Din experimentările noastre (5 minute, 10 minute, 15 minute, 30 minute), a reieşit că cele mai bune rezultate se obţin prin menţinerea soluţiei alcaline timp de 10 minute în baia de apă la fierbere. În acest fel, se realizează hidroliza completă a polifenolilor cafeil chinici pînă la acid cafeic.

Pentru verificarea hidrolizei, prin cromatografie în strat subţire, am folosit sistemul de solvenţi : butanol-acid acetic-apă (40 : 10 : 50) iar ca adsorbant — celuloza în strat de 0,10 mm.

În comparaţie cu soluţia alcoolică obţinută după extracţia frunzelor, soluţia metanolică finală prezintă un spot cu fluorescenţă albastră în U.V., corespunzător acidului cafeic (Rf=0,81) rezultat după hidroliză (fig. 1) şi un spot de culoare brună la Rf=0,37. Spotul de culoare brună nu se colorează cu reactivii specifici ai flavonelor (3) iar decupat de pe placă şi extras cu metanol, nu dă reacţia cu reactivul ARNOW.

A rezultat deci, că substanţa care se află în soluţia metanolică finală, alături de acidul cafeic, nu este o flavonă sau un pilifenol cafeil chinic şi deci, nu intervine în dozarea fotometrică a acidului cafeic cu reactivul ARNOW.

Soluţia alcalină, după hidroliză, se acidulează cu acid clorhidric 25% pînă la pH 3—5 (8) şi se extrage de 8 ori cu cîte 15 ml eter etilic, realizîndu-se astfel o extracţie completă a acidului cafeic.

Eterul se îndepărtează prin distilare, şi reziduul se reia la cald cu metanol. Din experimentările noastre, a rezultat că metanolul este cel

mai potrivit solvent atît pentru dizolvarea acidului cafeic, cît şi pentru efectuarea reacţiei cu reactivul ARNOW în vederea dozării.

Rezultatele obţinute la dozarea fotometrică se pot exprima în acid cafeic g% sau în cinarină g% şi în acest caz se foloseşte de transformare 1,434 stabilit prin calcul din greutăţile moleculare ale celor două substanţe.

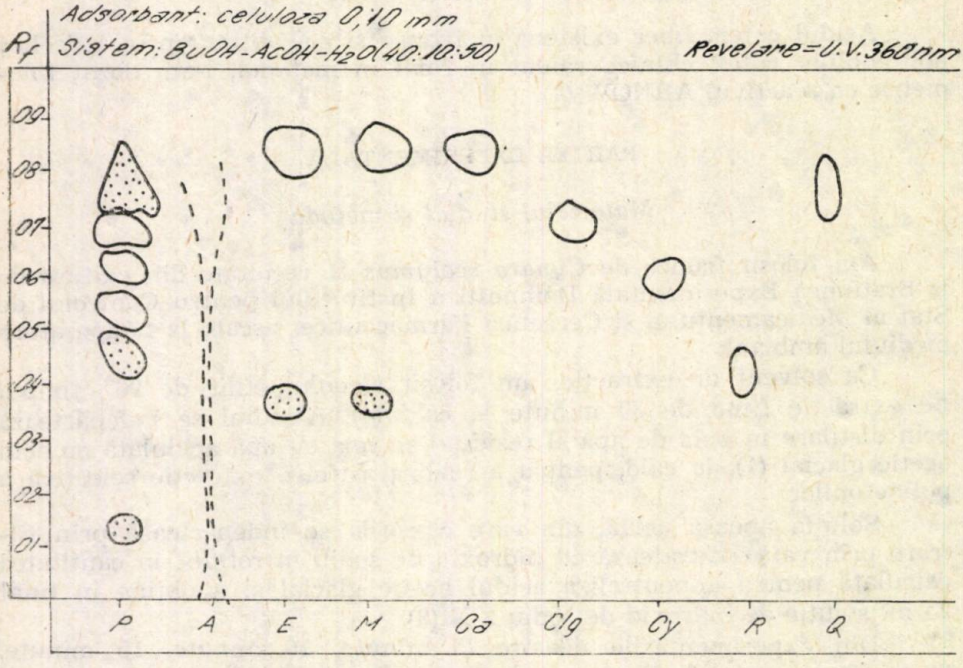


Fig. 1. — P = soluţia alcoolică obţinută din frunzele de anghinare
A = soluţia acidă după extracţia cu eter
E = soluţia eterică
M = soluţia metanolică finală
Ca = soluţia etalon de acid cafeic 0,01% în metanol
Clg = soluţia etalon de acid clorogenic 0,01% în metanol
Cy = soluţia etalon de cinarină 0,01% în metanol
R = soluţia etalon de rutozid 0,01% în metanol
Q = soluţia etalon de quercetină 0,01% în metanol.

Tabelul II

Nr. crt.	Probă g-frunze	g% cinarină	f	f^2	
1	5,0132	0,5134	+0,0098	0,000096	
2	5,0092	0,4638	−0,0398	0,001585	M = 0,5036
3	5,0017	0,4645	−0,0391	0,001529	n = 10
4	5,0055	0,5927	+0,0891	0,007939	S = ± 0,04276
5	5,0390	0,5462	+0,0426	0,001815	M = ± 0,01424
6	4,9949	0,4866	−0,0170	0,000289	= 0,95
7	5,0022	0,4504	−0,0534	0,002852	t = 2,26
8	5,0056	0,4999	−0,0037	0,000014	$A = 0,5036 \pm 0,032$
9	5,0183	0,4773	−0,0263	0,000692	
10	5,0115	0,5421	+0,0385	0,001482	

Au fost prelucrate 10 probe de frunze de anghinare și rezultatele obținute, exprimate în cinarină g%, prelucrate statistic, au arătat că metoda este exactă și reproductibilă (tabelul II).

Metoda a fost verificată atît prin cromatografie în strat subțire, după fiecare etapă (fig. 1), cît și prin spectrele în U.V. Cromatogramele s-au revelat atît fizic, prin expunere în lumină U.V. (λ=360 nm), cît și chimic cu soluție alcoolică de clorură ferică (1 g $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ în 100 ml metanol), soluție alcoolică de clorură de aluminiu (1 g $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ în 10 ml etanol) soluție metanol — acetică de triclorură de stibiu (0,4 g $SbCl_3$, 2 ml CH_3COOH și 98 ml metanol) (13).

Soluția metanolică finală de acid cafeic, rezultată după hidroliză, prezintă o curbă de absorbție identică cu cea a unei soluții etalon de acid cafeic 0,01% în metanol, observîndu-se două maxime la λ=292 nm și λ=315 nm (fig. 2).

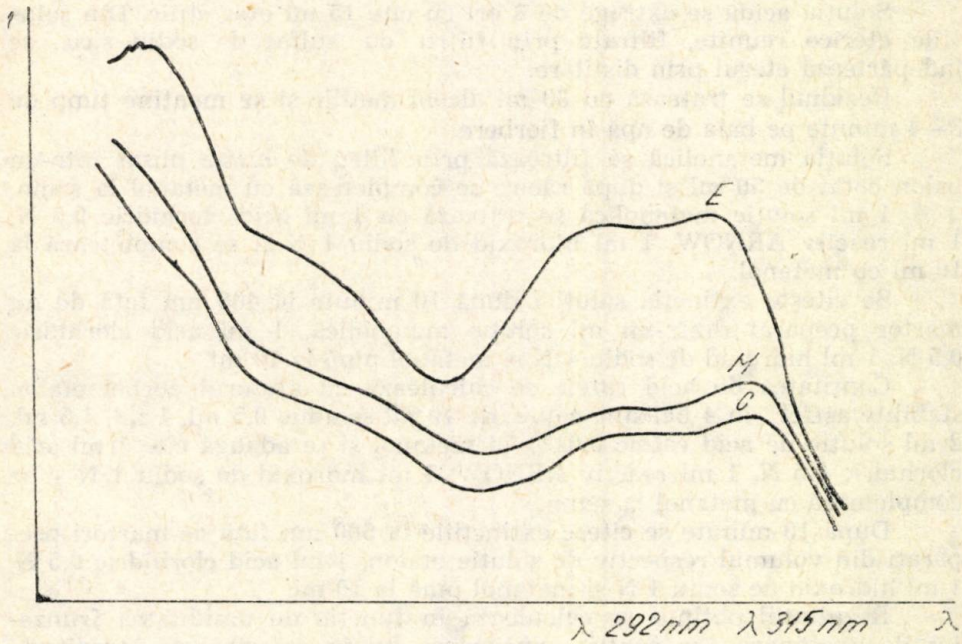


Fig. 2. — Curba absorbției în U.V. — spectrofotometru U.V. VIS
E = soluție etalon de acid cafeic
M = soluție metanolică finală
C = soluție metanolică obținută prin eluarea spotului de pe placă.

TEHNICA DE LUCRU

Reactivi :

— alcool etilic 96°
— alcool metilic
— acid acetic glacial
— hidroxid de sodiu *in rotulis*
— acid clorhidric soluție 0,5 N
— hidroxid de sodiu soluție 1 N
— reactiv ARNOW (F.R.IX)

5,000 g frunze de Anghinare măcinate (V) se extrag cu 40 ml alcool etilic 96°, timp de 30 minute la reflux. Se separă solventul prin decantare și filtrare prin vată, iar peste drogă se mai adaugă 40 ml alcool etilic 96° și se continuă extracția încă 30 de minute.

Din soluțiile extractive alcoolice reunite, se îndepărtează alcoolul prin distilare în baia de apă. Reziduul se tratează cu 25 ml apă distilată acidulată cu 1 ml acid acetic glacial și se încălzește 3—4 minute pe flacără, agitînd des (nu se fierbe soluția). Soluția apoasă fierbinte se filtrează prin filtru de hîrtie plisat și se completează la 25 ml prin spălarea filtrului, dacă este cazul.

Într-un balon cu refrigerent de aer se aduc soluția apoasă acidulată și 3,4 g hidroxid de sodiu *in rotulis*. Balonul se menține 10 minute în baia de apă la fierbere. După răcire, soluția alcalină se aduce în pîlnie de separare, cantitativ, cu soluție de acid clorhidric 25% (aproximativ 10 ml) pînă la pH 3—4.

Soluția acidă se extrage de 8 ori cu cîte 15 ml eter etilic. Din soluțiile eterice reunite, filtrate prin filtru cu sulfat de sodiu sicc., se îndepărtează eterul prin distilare.

Reziduul se tratează cu 30 ml alcool metilic și se menține timp de 3—4 minute pe baia de apă în fierbere.

Soluția metanolică se filtrează prin filtru de hîrtie plisat într-un balon cotat de 50 ml și după răcire se completează cu metanol la semn.

1 ml soluție metanolică se tratează cu 1 ml acid clorhidric 0,5 N, 1 ml reactiv ARNOW, 1 ml hidroxid de sodiu 1 N și se completează la 10 ml cu metanol.

Se citește extincția soluției după 10 minute la 400 nm față de un martor preparat dintr-un ml soluție metanolică, 1 ml acid clorhidric 0,5 N, 1 ml hidroxid de sodiu 1 N și metanol pînă la 10 ml.

Cantitatea de acid cafeic se calculează cu ajutorul curbei etalon stabilite astfel : în 4 baloane cotate de 10 ml se aduc 0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml, 2 ml soluție de acid cafeic 0,01% în metanol și se adaugă cîte 1 ml acid clorhidric 0,5 N, 1 ml reactiv ARNOW, 1 ml hidroxid de sodiu 1 N și se completează cu metanol la semn.

După 10 minute se citesc extincțiile la 500 nm față de martori preparați din volumul respectiv de soluție etalon, 1 ml acid clorhidric 0,5 N, 1 ml hidroxid de sodiu 1 N și metanol pînă la 10 ml.

Rezultatul obținut se calculează în funcție de umiditatea frunzelor de anghinare, iar pentru exprimarea lui în cinarină, se înmulțește cu factorul 1,434.

CONCLUZII

S-a elaborat o metodă nouă, de dozare fotometrică a polifenolilor cafeil chinici din frunzele de *Cynara scolymus L.*

Metoda este reproductibilă și exactă.

Metoda a fost verificată prin cromatografie în strat subțire și prin spectrele în U.V.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXSANDRO A., MAZZA P., LANSONI A. — *Giorn. Med. Milit.*, 1975, 125, 5—6.
2. BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P. E. — Plante Medicinali, Milano, vol. I, 1962.

3. CONSTANTINESCU G., PLATON FLORENTINA, APREOTESEI G. — Farmacia (Buc.), 1961, 6.
4. NICHIFORESCU ECATERINA, CUCU VIORICA — *Ann. pharm. franç.*, 1965, 23, 6.
5. NICHIFORESCU ECATERINA — *Ann. pharm.*, 1966, 24, 6.
6. SCENAMA M., GARDE PH. — *Plant. Med. Phytoter.*, 1971, 5, 1.
7. SCHILCHER H. — *Sci. Pharm.*, 1971, 39, 3.
8. SWIATEK L., ŞTEFANIA LUCZAK — *Acta Polon. Pharm.*, 1980, XXXVII, 5.

Articol intrat în redacţie la 21.II.1984.

Indicele de clasificare : 615.742 : 615.32

SUMMARY

Engletina Pelegrino, O. Contz — A NEW METHOD FOR THE DETERMINATION OF CYNARIC CAFFEIL POLYPHENOLS IN *CYNARA SCOLYNUS L* LEAVES (ARTICHOKE)

A new method was developed for the determination of cynaric caffeil polyphenols in *Cynara scolynus L leaves.*

The method consists of alkaline hydrolysis of cynaric caffeil polyphenols (cynarine, chlorogenic acid and its isomers) up to caffeic acid, determined photometrically by the Arnow reagent reaction.

The results obtained were interpreted statistically. The method was verified stepwise by thin layer chromatography and UV spectra.

РЕЗЮМЕ

Енглетина Пелегрино, О. Конц — НОВЫЙ МЕТОД ДОЗИРОВКИ КАФЕИЛОВЫХ ХИННЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ *CYNARA SCOLYMUS L*

Был разработан новый метод дозировки кафеиловых хинных полифенолов из листьев *Cynara scolynus L* (артишок).

Метод состоит в щелочном гидролизе кафеиловых хинных полифенолов (цинарина, хлорогенная кислота и ее изомеры) до кафеиловой кислоты, которая дозируется фотометрически путем реакции с реактивом Арнова.

Полученные результаты были интерпретированы статистически.

Метод был проверен по этапам, путем хроматографии в тонком слое и в ультрафиолетовых спектрах.

RECENZIE

THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA

(FARMACOPEEA INTERNAȚIONALĂ. EDIȚIA A TREIA.
Volumul 2: controlul de calitate)
O.M.S. Geneva, 1981

Primul volum al farmacopeei internaționale conține descrierea metodelor generale de analiză, iar cel de al doilea volum cuprinde normele de calitate ale medicamentelor celor mai întrebuințate pentru îngrijirea sănătății.

În prefață sînt menționați membrii O.M.S., care și-au adus contribuția la redactarea prezentului volum, cuprinzînd 126 de substanțe. Din partea Academiei de Științe Medicale a R. S. România, a luat parte prof. P. Ionescu-Stoian.

De fapt farmacopeea internațională constituie o colecție de metode recomandate și norme, fără a avea o bază legală în unele țări, dar care servesc ca referință, însă orice stat membru al O.M.S. poate include parțial sau total aceste prevederi.

Titlul monografiilor este redat în latină, cu subtitlul utilizat, în engleză sau franceză, urmat de formula moleculară brută, masa moleculară relativă, ca și formula chimică structurală cunoscută sau în general acceptată. Denumirile chimice sînt date în acord cu regulile publicate de I.U.P.A.C. **(International Union of Pure and Applied Chemistry)**; în unele cazuri sînt redate și două denumiri, din cauza unor interpretări survenite. Pentru a recunoaște substanța este dat și un număr de înregistrare stabilit de **Chemical Abstract Service of the American Chemical Society** (CAS No.). După aceasta urmează o descriere a substanței, solubilitatea, principala acțiune farmacologică — și modul de conservare. În continuare sînt prevăzute pentru fiecare monografie teste de identitate, la unele aplicîndu-se metode instrumentale, printre care spectrul în infraroșu. În prezent este în pregătire o publicație aparte care va conține reproduceri ale unor spectre.

În cercetarea impurității se prevăd cele care provin din fabricație, ca și limite de toleranță pentru unele dintre impuritățile prezente. Cu astfel de teste de puritate sînt prevăzute claritatea soluțiilor, indicatori pentru determinarea vizuală a valorilor de pH, examinarea în lumina ultravioletă, pierderea prin uscare. La încheierea monografiilor sînt redate metodele de determinare cantitativă. Pentru cercetarea substanțelor înrudite, eventual prezente, se recurge la aplicarea cromatografiei în strat subțire.

În partea finală a volumului este inclusă lista de reactivi, soluții standard și volumetrice și soluții tampon. Pentru reactivii folosiți la analiză sînt prevăzute teste de puritate.

Volumul se încheie cu un index alfabetic al reactivilor descriși în volumul I; pentru diferențierea, înaintea numărului paginației este întipărit 1 sau 2, indicînd volumul în care substanțele și reactivii pot fi găsiți.

Farmacopeea internațională, prin însăși conturul ei, este de o deosebită utilitate acelora care lucrează în industria medicamentelor și a controlului calității medicamentelor.

I. Popa

Înlocuirea tensidelor de import cu un emulgator gliceridic indigen în unguentul „Tumizon"

Aneta Verbuță, Iuliana Giurgea, Mariana Voitcu

Facultatea de Farmacie, I.M.F., Iași

Am luat în studiu posibilitatea de înlocuire a cuplului emulgent lanolină-colesterol din compoziția unguentului industrializat la Întreprinderea de Antibiotice Iași sub denumirea de „Tumizon", printr-o gliceridă interesterificată indigenă, pentru o nouă valorificare economică.

Cercetările au avut două direcții : am urmărit integrarea emulgatorului indigen în sistemul gelic unguentiform de bază al unguentului „Tumizon", apoi am analizat calitățile unguentului „Tumizon", formula veche preparată cu sistemul emulgent amintit comparativ cu formula nouă care a utilizat emulgatorul propus de noi.

MATERIAL ȘI METODĂ

Emulgatorul gliceridic solid luat în studiu, notat convențional cu EGs, este utilizat curent în industria alimentară, are aprecieri favorabile privind compatibilitatea fizico-chimică cu diverși excipienți și substanțe active utilizate în tehnologia unguentelor și a supozitoarelor (1).

Ținînd seama de scopul urmărit am luat în studiu baza de unguent cu care s-a preparat unguentul „Tumizon", baza nouă utilizată recent la prepararea industrială ; diferențiate numai prin tipul emulsivului și două unguente „Tumizon" ; unul preparat cu cuplul lanolină-colesterol, iar celălalt cu EGs, după formulele din tabelul I.

La formulele 1—4 ale tabelului I s-au determinat : pH-ul, indicele de extensibilitate, omogenitatea și curbele de curgere, ultima fiind metoda de analiză cu implicații în elucidarea integrării elementelor de bază în structura gelică a sistemului (2). Indicele de extensibilitate a fost determinat după indicațiile J. M.ª Sunne (3, 4). Dispozitivul utilizat l-am reprodus după indicațiile lui A. Del Pozo și Sunne (5). Proba de unguent a fost dezaerată, iar calculul suprafeței elipsoide ocupat de unguent s-a făcut după indicațiile lui Cereso (4). S-au determinat suprafețele medii de extensie, exprimate prin indicele Sm, media a două determinări.

La unguente s-au analizat, omogenitatea la microscop.

Pentru aprecierea reovîscozității s-a determinat tensiunea tangențială care acționează în masa unguentului, care s-a notat cu $\tau r(dyn/cm^2)$.

Față de aceasta s-au urmărit valorile căderii de forfecare, parametru numit și viteză de deformare care indică mărimea vitezei de cădere a cilindrului în masa unguentului și se notează $Dr(s^{-1})$. Prin corelarea acestor doi parametri s-au obținut curbele de curgere caracteristice bazelor de unguent și ale unguentelor respective.

Tabelul I

Bazele de unguent și unguentele cercetate privind înlocuirea cuplului lanolină-colesterol prin EGs

Ingredientul	Formula în grame			
	1	2	3	4
Lanolină	8	—	8	—
Colesterol	3,5	—	3,5	—
EGs	—	4	—	4
Parafină	5,7	3	5,7	3
Vaselină	75,8	86	75,8	86
Apă distilată	3	3	3	3
Hidrocortizon	—	—	1	1
Ihtiol	—	—	3	3

Legenda: 1. Baza veche a unguentului „Tumizon"
2. Baza nouă a unguentului „Tumizon"
3. Unguentul vechi „Tumizon"
4. Unguentul nou „Tumizon"

Înregistrările s-au făcut la vîscozimetrul rotațional „Rheotest" tip RV (R.D.G.). Determinările s-au făcut la 25°C, prin termostatarea probelor. Cilindrul optim de înregistrare a fost S_2 la toate cele patru probe. Domeniul de înregistrare util a fost D_{II}.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Prezentăm în tabelul II valorile de pH ale probelor cercetate.

Din tabelul anterior se constată că pH-ul imprimat vaselinei și parafinei de către amestecul lanolină-colesterol este foarte apropiat de cel imprimat de emulgatorul gliceridic semisintetic indigen EGs. În mod asemănător se face constatarea și la unguentele respective cu conținut

Tabelul II

pH-ul bazelor de unguent și al unguentelor tip „Tumizon"

Formula conform Tabelului I	1	2	3	4
pH-ul	6,9	7	7,49	7,42

de hidrocortizon 1% și ihtiol 3%. Valorile de pH la formulele de bază și unguent vechi, cît și la formulările noi se încadrează în limitele prevăzute de F.R.IX (6).

Din analiza microscopică a unguentelor se constată că hidrocortizonul și ihtiolul sînt repartizate uniform în ambele baze de unguent.

Analiza extensibilității formulelor 1—4 din tabelul I poate fi urmărită în tabelul III.

Din analiza tabelului anterior, se constată că bazele de unguent au o extensibilitate mai redusă față de unguente, fapt ce le atribuim pe seama conținutului în substanțe active. Dacă în cazul bazelor diferențierea în extensibilitate nu este marcată, la unguente se sugestionează influența favorabilă a emulgatorului indigen în proporție de 4% asupra extensibilității, mărind-o cu aproximativ 30—40%, față de sistemul tensidic lanolină-colesterol adăugat în proporție de 11,5% la vaselină.

Tabelul III

Indicii de extensibilitate la 20°C și 25°C ale unguentelor tip „Tumizon" și ale bazelor respective

Formula conform tabelului I	Ie_1(mm)			Ie_2(mm)		
	a	b	$\bar{x}$	a	b	$\bar{x}$
1	232	225	228	272	272	272
2	205	205	205	245	245	245
3	400	430	415	517,5	511,52	511,5
4	648	642	645	624	625	624,5

Legenda: Ie_1 — indicele de extensibilitate la 20 °C
a, b — indicele de extensibilitate la cele două probe ale fiecărui unguent
$\bar{x}$ — indicele de extensibilitate mediu
Ie_2 — indicele de extensibilitate la 25°C.

Din reprezentarea grafică a reogramelor tip — curbe de curgere se constată următoarele :

Bazele de unguent constituite din vaselină — parafină la care alternează lanolina-colesterolul în proporție de 11,5% cu EGs, au reograme cu aproximativ aceeași aliură înscriindu-se în aceleași domenii de $Dr(s^{-1})$ și $\tau r(dyn/cm^2)$; ambele aparțin corpurilor vîscoase cu curgere plastică.

Unguentele cu conținut de hidrocortizon 1% și ihtiol 3% încorporate în bazele mai sus menționate înregistrează curbe de curgere cu $\tau r(dyn/cm^2)$ și $Dr(s^{-1})$ în aproximativ aceleași limite, deși emulgatorii sînt diferiți ca și compoziție, procent și consistență. Se apreciază o vîscozitate ușor redusă a unguentului nou „Tumizon", comparativ cu unguentul vechi.

CONCLUZII

S-au cercetat două cupluri de sisteme gelice unguentiforme : unul este constituit din două baze de unguent care se diferențiază numai prin agentul emulgent, iar celălalt este constituit din două unguente preparate, respectiv pe bazele anterior menționate. Un agent emulgent este sistemul lanolină-colesterol, iar celălalt este emulgatorul gliceridic semisintetic indigen EGs.

La analiza microscopică ambele unguente au o repartiție uniformă a particulelor de hidrocortizon și ihtiol.

Extensibilitatea bazelor de unguent are valori apropiate indiferent de natura emulgatorului, iar unguentul preparat cu EGs are o extensibilitate cu aproximativ 30% mai mare față de cel preparat cu sistemul lanolină-colesterol.

Atît la cuplul de baze de unguent, cît și la cuplul de unguente se constată similitudine în reovîscozitate ; au același cilindru optim de pătrundere în masa unguentului și același domeniu optim de înregistrare a tensiunii tangențiale. Curbele de curgere se înscriu în aproximativ aceleași limite de $Dr(s^{-1})$ și $\tau r(dyn/cm^2)$. Vîscozitatea este ușor redusă la baza de unguent preparat cu EGs, comparativ cu similarele respective.

Analiza în ansamblu a calităților unguentului care folosește emulgatorul EGs a condus la introducerea lui recentă în prepararea industrială, motiv pentru care l-am denumit unguent nou.

BIBLIOGRAFIE

1. VERBUȚĂ ANETA — Cercetări în vederea obținerii și utilizării unor gliceride semisintetice indigene în tehnologia supozitoarelor și a unguentelor, Teză de doctorat, 1975, Cluj-Napoca.
2. HUTENRAUCH R. — *Pharmazie*, 1970, 25, 169—187.
3. SUNNE J. M.[-a] — Extras Internationale Kongres der Pharmazeutischen Wissenschaften Fünster, 2—14 septembrie 1963.
4. CEREZO A., SUNNE J. M[-a] — *Ars. Pharm.*, 1969, 10, 184—217.
5. A DEL POZO, SUNNE J. M.[-a] — *Galenica Acta*, 1965, 8, 7—14.
6. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. Medicală, București, 1976.

Articol intrat în redacție la 20.II.1984

Indicele de clasificare : 615.776

Înlocuirea tensidelor din import cu un emulgator gliceridic indigen în unguentul „Buclosamid"

Aneta Verbuţă, Mariana Vasilescu, Mariana Voitcu, C. Hurduc, Iuliana Giurgea

Facultatea de Farmacie, I.M.F., Iaşi

Am urmărit să apreciem integrarea unui emulgator gliceridic semisintetic indigen în reţeaua gelică a vaselinei şi compatibilitatea lui fizică cu N-butil amida acidului 4-clor-2-oxibenzoic şi acidul salicilic. Aceste cercetări prealabile au avut drept scop înlocuirea sistemului emulgent : alcool cetilic 5% — lanolină 15% în unguentul preparat la Întreprinderea de Antibiotice Iaşi sub denumirea de „Buclosamid".

Emulgatorul gliceridic interesterificat de consistenţă solidă, l-am notat convenţional cu EGs, este utilizat în industria margarinei, a laptelui şi cea a patiseriei. S-au efectuat cu el şi cercetări farmaceutice privind compatibilitatea fizico-chimică cu diverse substanţe auxiliare şi principii active utilizate în tehnologia supozitoarelor şi a unguentelor (6), cînd s-au făcut aprecieri pozitive. Emulgatorul este bine tolerat biologic la aplicaţie locală (2).

Pentru elucidarea problemei propuse s-a luat în studiu baza de unguent şi unguentul care au ca tensid amestecul alcool cetilic-lanolină comparativ cu baza de unguent şi unguentul care au ca tensid EGs, respectîndu-se la restul ingredientelor similitudinea calitativă şi cantitativă (formulele sînt prezentate în tabelul I).

La formulele 1—4 ale tabelului I s-au determinat după 1 an de conservare : pH-ul, indicele de extensibilitate, omogenitatea şi curbele de curgere, ultima fiind metoda de analiză care dă indicaţii asupra structurii gelice a sistemului unguentiform (4).

Indicele de extensibilitate a fost determinat după indicaţiile lui J. M.ª Sunne (3, 5). Dispozitivul utilizat l-am reprodus după indicaţiile lui A. del Pozo şi Sunne (1). Calculul suprafeţei elipsoidale ocupate de unguent s-a făcut după indicaţiile lui Cerezo (3). S-au determinat suprafeţele medii de extensie, exprimate prin indicele S_m, media a două determinări.

La unguente s-a determinat omogenitatea la microscop, iar repartiţia, forma şi mărimea particulelor substanţei active la conimetru cu instalaţie de proiecţie Zeiss Jena (R.D.G.). La determinarea dimensiunii reale a particulelor se ţine seama de faptul că puterea de mărire a aparatului este de 500 ori.

Tabelul I

Bazele de unguent și unguentele tip Buclosamid cercetate pentru înlocuirea sistemului lanolină-alcool cetilic prin EGs

Ingredientul	Formula (g)			
	1	2	3	4
Alcool cetilic	5	—	5	—
Lanolină	15	—	15	—
Vaselină	68	73	68	73
EGs	—	15	—	15
Buclosamid*	—	—	10	10
Acid salicilic	—	—	2	2

Legenda : 1. Baza veche a unguentului Buclosamid
2. Baza nouă a unguentului Buclosamid
3. Unguentul vechi tip Buclosamid
4. Unguentul nou Buclosamid
* Buclosamid = N-butilamida acidului 4-clor-2-oxibenzoic.

Pentru aprecierea vîscozității s-a determinat tensiunea tangențială care se manifestă în masa bazei la pătrunderea unui solid care s-a notat cu $\tau(dyn/cm^2)$. Față de acesta s-au urmărit valorile căderii de forfecare, parametru numit și viteza de deformare, care indică mărimea vitezei de cădere a cilindrului în masa unguentului și se notează cu $Dr(s^{-1})$. Prin corelarea acestor doi parametri s-au obținut curbele de curgere caracteristice bazelor de unguent și ale unguentelor respective. Înregistrările s-au făcut la vîscozimetrul rotațional „Rheotest" tip RV (R.D.G.). Determinările s-au efectuat la 25°C, prin termostatarea probelor. Cilindrul optim de înregistrare a fost S_2 la toate cele 4 probe. Domeniul de înregistrare a fost D_{II} la baze și D_I la unguente.

Prezentăm în tabelul II valorile pH-ului probelor cercetate :

Tabelul II

pH-ul bazelor de unguent și al unguentelor de tip Buclosamid

Formula conform tabelului I	1	2	3	4
pH	5,2	5,5	3,2	3,02

Din tabelul II se constată că între cei doi emulgatori nu sînt diferențe în ceea ce privește influența lor asupra pH-ului celorlalte ingrediente, atît în cazul bazelor de unguent, cît și în cazul unguentelor.

Din imaginile conimetrice ale unguentelor vechi și noi se constată o dispersie uniformă a particulelor de Buclosamid, care își menține mărimea și forma nemodificate în ambele baze de unguent. Particulele de Buclosamid au dimensiuni cuprinse între 50 micrometri și 150 micrometri.

Analiza extensibilității poate fi observată în tabelul III.

Din tabelul anterior se constată că adausul de 15% EGs la vaselină scade cu aproximativ 40% extensibilitatea față de cea imprimată de amestecul lanolină 15% și alcool cetilic 5%. Acest comportament este similar atît la 20°C, cît și la 25°C.

Prin încorporarea de Buclosamid 10% și acid salicilic 2% extensibilitatea crește, indiferent de emulgatorul adăugat în vaselină. Creșterea extensibilității la unguentul Buclosamid preparat cu EGs este mai mare decît la unguentul Buclosamid preparat cu amestecul lanolină-alcool cetilic ; influența este mai mare la determinările de la 25°C.

Redăm în figurile 1—4 reprezentarea grafică a reogramelor tip curbe de curgere.

Tabelul III

Indicii de extensibilitate la 20°C și 25 °C ai bazelor de unguent și ai unguentelor tip Buclosamid

Unguentul conform tabel I	Ie_1 (mm)			Ie_2(mm)		
	a	b	$\bar{x}$	a	b	$\bar{x}$
1	400	400	400	400	420	410
2	210	210	210	225	225	225
3	506	506	506	484	440	462
4	332	348	340	428	415	421,5

Legenda : — a,b — două determinări
$\bar{x}$ — media celor două determinări

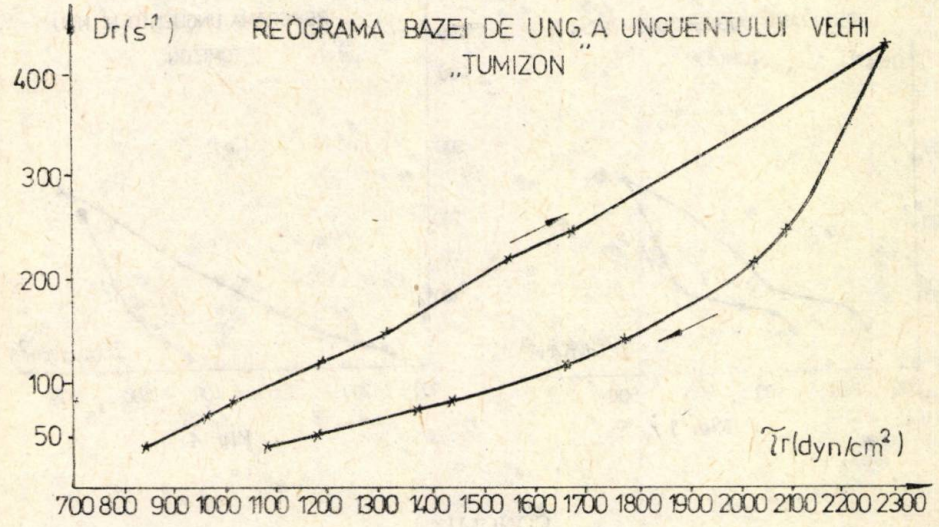


Fig. 1

Bazele de unguent constituite din sistemul tensidic lanolină 15% cu colesterol 5% și vaselină, sau vaselină și EGs 15% au același domeniu pentru înregistrarea tensiunii tangențiale, însă între limite total diferite : prima bază de unguent are limitele din domeniu cuprinse între 6 a și 12 a, iar cealaltă bază de unguent are limitele din domeniu cuprinse între 1 b și 5 a. Se remarcă o tixotropie marcată în cazul bazei preparate cu emulgatorul indigen.

La unguente, valorile lui $Dr(s^{-1})$ se înscriu în aproximativ aceleași limite, indiferent de natura emulgatorilor, iar τ are limite mai restrînse

în cazul unguentului preparat cu EGs, ceea ce sugerează o tixotropie mai crescută la acest unguent. Atît bazele de unguent, cît şi unguentele cercetate au reograme specifice corpurilor plastice.

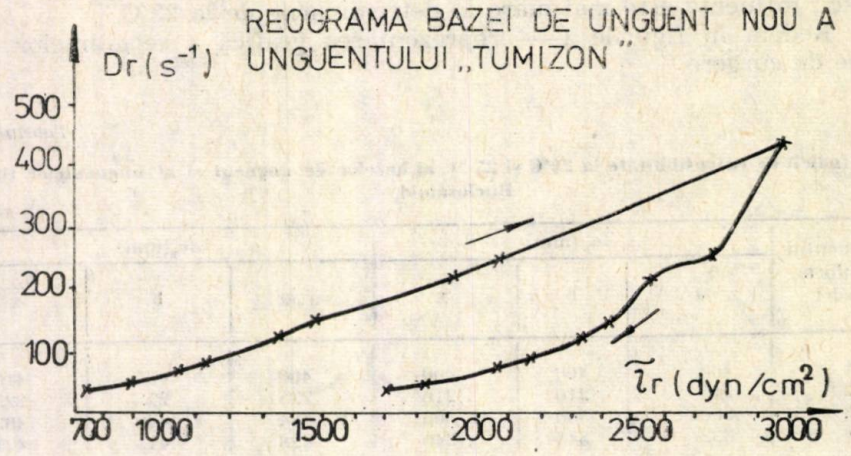


Fig. 2

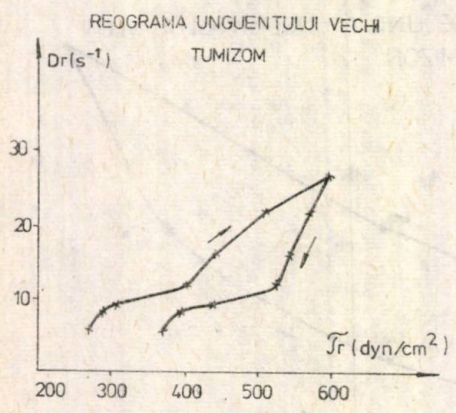


Fig. 3

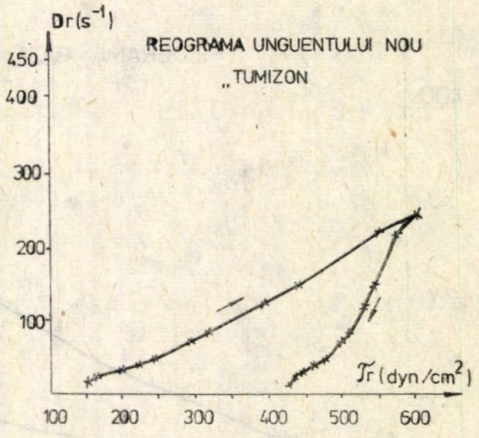


Fig. 4

CONCLUZII

pH-ul bazei de unguent şi al unguentului care conţine EGs are valorile strîns apropiate de cele ale bazei de unguent şi a unguentului, avînd ca agent emulgent sistemul lanolină-alcool cetilic. Valorile de pH variază între 3,02 şi 5,5, limite admise de FR IX.

Substanţele active : Buclosamid şi acid salicilic, se menţin uniform dispersate în ambele baze de unguent, indiferent de natura emulgatorului.

Extensibilitatea bazei de unguent la 20°C în compoziţia căruia intră EGs este mai redusă faţă de baza de unguent preparată cu lanolină-al-

cool cetilic. Diferențierea se atenuează la 25°C și devine mai accentuată la încorporarea substanțelor active.

Din analiza determinărilor de reovîscozitate se apreciază că proporția de 15% EGs adăugată la vaselină este corespunzătoare unei capacități de curgere, care asigură o etalare bună la nivelul reliefului cutanat.

BIBLIOGRAFIE

1. A. DEL POZO, SUNNE J. M.-a — *Galenica Acta*, 1965, 8, 7—11.
2. BOGDAN FL., ANETA VERBUȚĂ, MEHEDINȚI T. — Morphologie et embriologie, 1932, 1, 3—9.
3. CEZERO A., SUNNE J. M.-a — *Arh. Pharm.*, 1969, 10, 184—217.
4. HÜTENRAUCH R. — *Pharmazie*, 1970, 25, 169—187.
5. SUNNE J. M.-a — Extras Internationaler Kongress der Pharmazeutischen Wissenschaften, Münster 2—14.IX.1963.
6. VERBUȚĂ ANETA — Cercetări privind obținerea și utilizarea unor gliceride semisintetice indigene în tehnologia supozitoarelor și unguentelor, Teză de doctorat, I.M.F., Cluj-Napoca, 1975.

Articol intrat în redacție la 20.II.1984.

Indicele de clasificare : 615.776.

RECENZIE

IMMUNHÄMATOLOGISCHE PRÜFMETHODEN IN DER LABORATORIUMS-DIAGNOSTIK. HEFT 8.

(METODE DE CERCETARE IMUNOHEMATOLOGICĂ ÎN DIAGNOSTICUL DE LABORATOR. CAIETUL 8),

Akademie-Verlag, Berlin, 1981, 73

Caietul, redactat de L. Kny și J. Richter, cuprinde trei capitole mari care se referă la serologia grupelor sanguine, autoanticorpi antieritrocizari și metode de cercetare a HLA serologic (Human lymphocyte system A).

Primul capitol se ocupă cu serologia grupelor sanguine, axîndu-se pe determinarea sistemului ABO și importanța acestuia în transfuzia sanguină și transplant, ca și a factorului Rh. Se descriu metodele de cercetare și control pentru antigenieritrocitari ABO, alloanticorpi ai ABO, antifeni A, allohemolizine și unele teste pentru antiglobuline umane.

Capitolul II cuprinde generalități și metode de determinare a autoanticorpilor antieritrocitari, teste pentru aglutinine, pentru gammaglobuline și tehnica diferențierii imunoglobulinelor.

Al treilea și ultimul capitol se referă la metodele test serologice pentru HLA, la importanța clinică a antigenului HLA și a anticorpilor, ca și la elaborarea metodelor pentru determinarea HLA.

La încheierea fiecărui capitol este prezentată bibliografia.

Caietul 8, cu un conținut diferit față de cele apărute anterior, se adresează în special medicilor de laborator care se ocupă de probleme de imunologie (imunohematologie) și cărora prezentul caiet le oferă un conținut documentat legalizat, mai ales că apare în cadrul comentariului la farmacopeea Republicii Democrate Germane.

I. Popa

Contribuţii la studiul derivaţilor polifenolici şi saponozidelor din Cuscuta campestris Yunck var, typica F.orsoviana Buia

Viorica Istudor, Irina Predescu, Elena Popa, Florina Bădoi, Soultana Sialvara

Laboratoarele de Farmacognozie şi chimie fizică,
Facultatea de Farmacie, I.M.F., Bucureşti

REZUMAT

Inspirată din nesecatul izvor al medicinii populare, lucrarea urmăreşte să aducă o modestă contribuţie la cunoaşterea acestui tezaur. La baza cercetărilor a stat ideea obţinerii unor reversori naturali, substanţe ce intervin în potenţialul redox celular, menţinînd o anumită concentraţie a genelor care controlează sinteza enzimelor necesare diviziunii celulare.

Autorii abordează studiul derivaţilor decelaţi în soluţia care s-a dovedit activă la testarea activităţii citostatice prin metoda fitobiologică Constantinescu şi colab. Astfel, cercetează derivaţii polifenolici şi saponozidele, urmăresc influenţa metabolismului plantei gazdă asupra metabolismului celei parazite ; izolează preparativ din C. campestris *doi derivaţi flavonici (izoramnetolul şi azaleatolul) şi unul cumarinic (metillotozida) ; separă cromatografic trei agliconi triterpenici şi unul steroidic, proveniţi din hidroliza saponozidelor, cărora le determină indicele hemolitic (I.H. = 500) şi indicele de spumefiere (I.S. = 133).*

Saponozide
Plante medicinale

Specia a cărei studiu l-am abordat este utilizată în medicina populară în ameliorarea diferitelor forme de neoplasm. Menţionăm că testarea fitobiologică a acesteia, prin metoda Constantinescu (3), a condus la apariţia unor modificări ale filmului mitotic al meristemelor radiculare de *Triticum vulgare Mill.*, fapt ce ne-a permis să concluzionăm că planta este activă (6).

În dorinţa de a stabili constituenţii chimici răspunzători de această acţiune, am procedat la analiza chimică a soluţiei experimentate fitobiologic şi am găsit, printre alţi compuşi, flavone, cumarine (6) şi saponine (2, 4). Cum literatura de specialitate citează aceste clase de principii active ca avînd acţiune citostatică (5), ne-am propus să abordăm studiul lor.

La baza cercetărilor noastre de identificare şi izolare a derivaţilor flavonici şi cumarinici a stat şi ideea obţinerii unor „reversori" naturali, substanţe utilizate din ce în ce mai mult în ultima vreme în chimioterapia cancerului. Aceştia, în calitate de compuşi oxidoreducători, intervin în potenţialul redox celular, inhibînd probabil genele care controlează

sinteza enzimelor necesare diviziunii celulare, gene care în țesuturile normale se găsesc în stare de depresie (Șt. Popescu-Vifor, I. Sîrbu, D. D. Ciupercescu, M. Grosu — 1980), în timp ce în tumorile neoplazice se dezvoltă excesiv (12).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am folosit ca material de studiu speciile de *Cuscuta* recoltate la deplina maturitate de pe culturile de *Zea mays*, *Beta vulgaris* și *Medicago sativa*, din comuna Limanu (jud. Constanța), uscată la temperatura ambiantă. Deoarece plantele de pe care am recoltat materialul studiat de noi pot fi parazitate de mai multe specii de *Cuscuta*, prima problemă care s-a impus studiului a fost identificarea speciei. În acest scop am efectuat o analiză florală (15) care ne-a permis observarea elementelor caracteristice.

Cercetările noastre au urmărit apoi :

1. precizarea influenței metabolismului plantei gazdă asupra metabolismului cuscutelor parazitate, și

2. izolarea și caracterizarea unora dintre compușii polifenolici. Pentru aceasta am recurs la analiza chimică calitativă (4, 15) a materialului recoltat de pe cele trei gazde, la examenul cromatografic al flavonelor, cumarinelor și saponozidelor, precum și la determinarea indicelui hemolitic și a celui de spumefiere (14—15).

Am utilizat cromatografia în strat subțire pe silicagel G Merck (ca fază staționară) și amestecurile : taluen — acetat de etil — acid formic, 5 : 4 : 1, v/v (ca fază mobilă pentru flavone) (13), cloroform — acetonă, 8 : 2, v/v (11), cloroform (9), cloroform — metanol — apă, 65 : 35 : 10, v/v (7) (ca fază mobilă pentru saponozide). Soluțiile de analizat le-am obținut prin extracția materialului vegetal cu metanol și cu apă (schema din fig. 1).

Deoarece compușii fenolici, în calitate de acceptori și donatori de hidrogen, ar putea constitui niște „reversori" naturali, activi în maladia

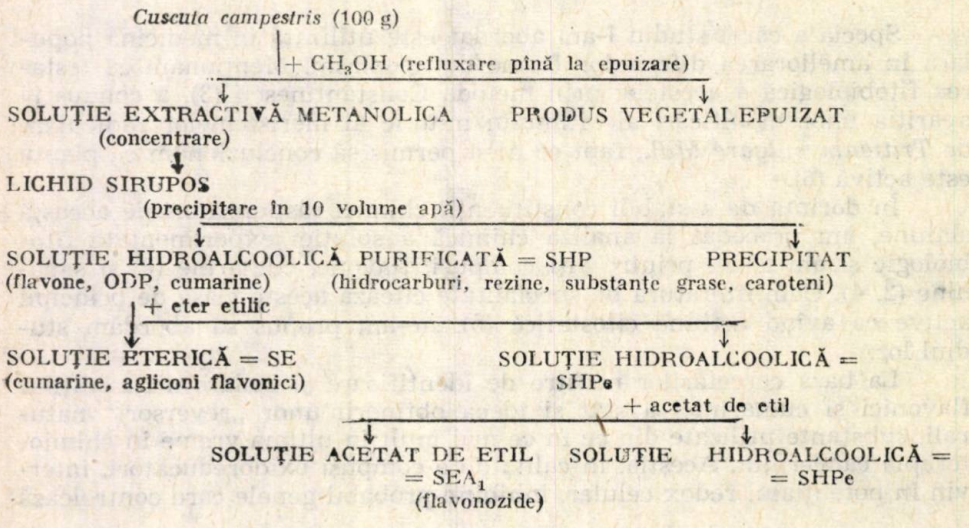


Fig. 1

canceroasă, ne-am propus să-i izolăm preparativ şi să-i identificăm. În afara examenului microscopic al cristalelor izolate şi determinarea punctelor de topire, am recurs şi la analiza spectrală în i.r. prin metoda pastilării cu KBr (8).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Loturile recoltate de pe *Beta vulgaris L.* şi *Zea mays L.* au prezentat la analiza florală scuame cu vîrful şi marginile adînc diviziate, fimbriate, cu lobii ridicaţi din corolă sau aplecaţi peste ovarul globulos ce se continuă cu două stile şi două stigmate măciucate. Aceste caractere corespund speciei *Cuscuta campestris Yunck.* var. *typica f. orsoviana Buia* (10) (fig. 2).

Plantele recoltate de pe *Medicago sativa L.* ne-au permis să observăm scuamele cu lobii alungiţi sau triunghiulari, cu marginile şi vîrfurile fimbriate, închişi în tubul corolei, abia atingînd baza staminelor. Gineceul alcătuit dintr-un ovar globulos se continuă cu două stile inegale, terminate cu două stigmate măciucate (fig. 2 B). Descrierea corespunde *Cuscutei suaveolens* (10).

Analiza chimică a soluţiilor extractive obţinute din plantele recoltate de pe cele trei gazde a permis evidenţierea aceloraşi grupe de principii active : flavonozide, cumarine, saponozide, însă studiul cromatografic ne-a condus la rezultate diferite.

În cazul Cuscutei campestris recoltate de pe *Medicago sativa* şi *Zea mays* există diferenţieri calitative privind derivaţii polifenolici, fapt ce ne-a determinat să presupunem că aceasta s-ar datora influenţei metabolismului plantei gazdă (tabelul I).

De asemenea am observat şi o foarte mare înrudire între flavonele din *C. campestris* şi cele din *C. suaveolens*, fapt demonstrat de prezenţa unor spoturi comune în soluţiile cercetate (cele cu valorile R_f =0,55 şi 0,65 separate din SE şi 0,68, 0,76 separate din SEA_1). Aceasta argumentează înrudirea filogenetică a speciilor respective.

Separarea şi identificarea prin cromatografia în strat subţire (13) a permis evidenţierea mai multor spoturi dintre care trei se comportă ca derivaţi triterpenici (Rf=0,65, 0,82, 0,96 în solventul 2) şi unul ca derivat steroidic (Rf=0,78 în solventul 3). Menţionăm că nici unul din spoturile separate nu prezintă aceeaşi valoare Rf cu etaloanele folosite (Saponina standard şi digitonina Merck).

Indicele hemolitic al acestor saponine=500, iar indicele de spumefiere=133 (14—15).

Pentru izolarea preparativă a polifenolilor am folosit o soluţie metanolică, conţinînd agliconi liberi şi heterozide şi soluţia eterică a agliconilor rezultaţi din hidroliza acidă. Din multitudinea spoturilor separate am raclat numai pe cele în concentraţie mai mare şi le-am eluţionat cu solvenţi adecvaţi. Prin concentrarea soluţiilor rezultate am obţinut :

— cristale aciculare, galbene, cu p.t.=305—308°C (fig. 3) ; benzile de absorbţie în i.r. ne permit să afirmăm că substanţa izolată este izoramnetolul (fig. 4).

— cristalele aciculare galbene cu p.t. = 310—314°C (fig. 5) ; conform spectrului i.r. acestea corespund azaleatolului (fig. 6).

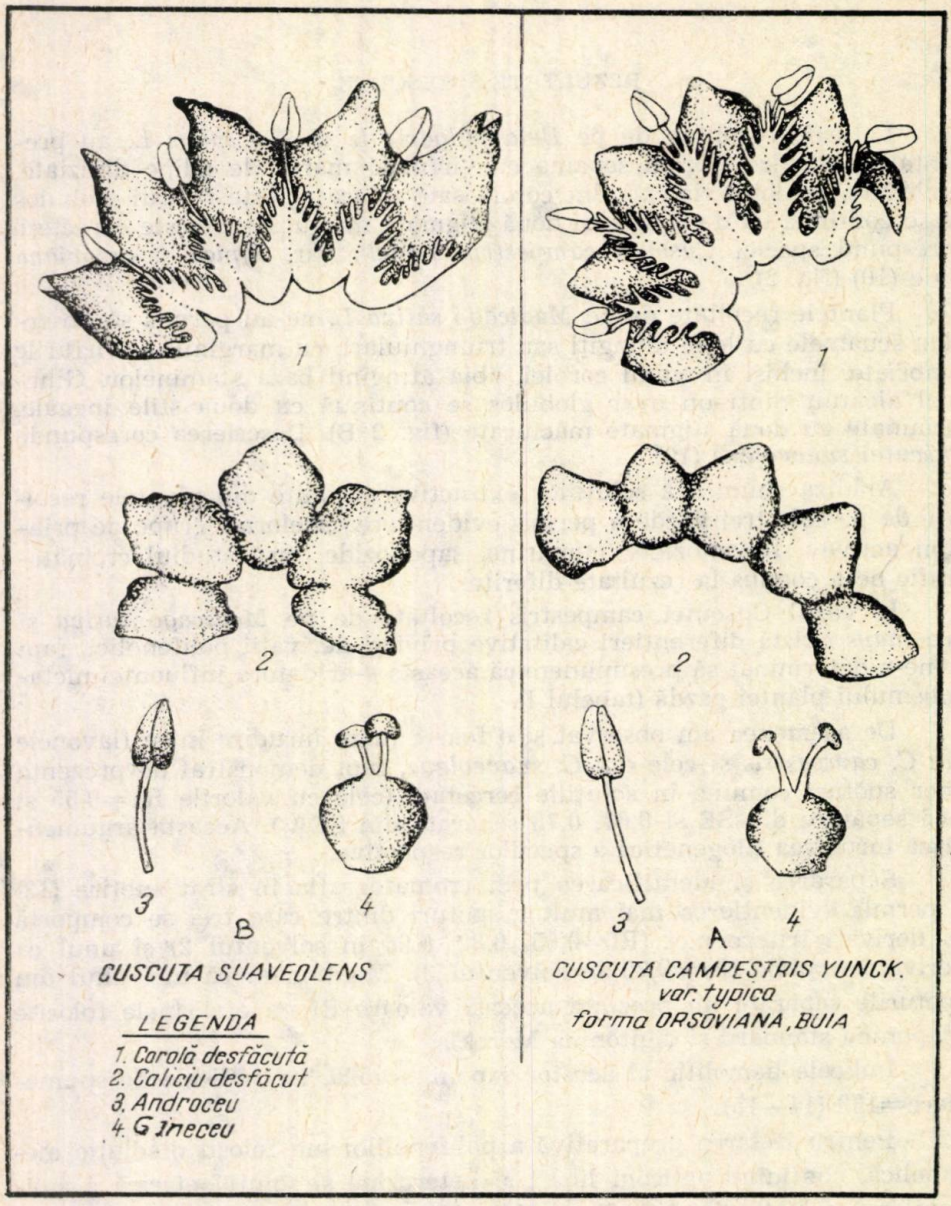


Fig. 2

— cristale prismatice, incolore, cu miros plăcut, aromat, fluorescente în u.v. ; rezultatele analizei spectrale în i.r., coroborate cu celelalte date, ne-au condus la concluzia că substanţa izolată este metilotozida (fig. 7 şi 8).

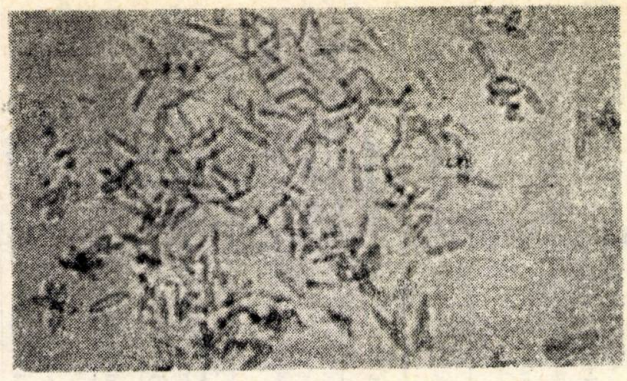


Fig. 3

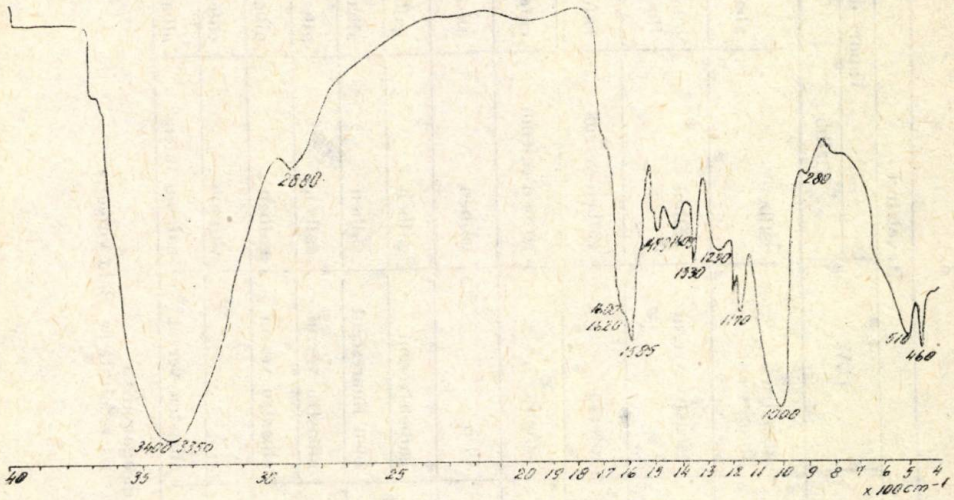


Fig. 4

Fig. 5

Tabelul 1

Soluția analizată	Spot	R_f	Revelatori				Soluție p-nitro 7 anilină diazotată
			Vizibil	U.V.	Vapori de NH_3		
					Vizibli	U.V.	
	1	0,96	gălbui	albastru fluorescent	galben	abastru fluorescent intens	—
	2	0,81	gălbui	albastru-verzui	gălbui	albastru-verzui fluorescent	—
	3	0,65	galben-verzui	cafeniu	galben-verzui	cafeniu intens	portocaliu
SE	4	0,55	galben-cafeniu	cafeniu	galben-cafeniu	cafeniu intens	portocaliu
	5*	0,54	gălbui	bleu	galben	albastru	slab roz
	6	0,48	gălbui	galben-verzui	galben	galben-verzui	slab roz
	7	0,40	gălbui	bleu fluorescent	galben	albastru fluorescent	slab roz
	8*	0,39	gălbui	albastru verzui	galben	albastru-verzui fluorescent	roz banan
SE	*9	0,37	gălbui	albastru verzui	galben	albastru-verzui fluorescent	roz banan
	*10	0,13	—	—	cafeniu	cafeniu	
	11	0,06	cafeniu	albastru verzui	cafeniu intens	albastru-verzui intens	roz banan

5* (SE) — absent în C. suaveolens de pe Medicago sativa
8* (SE) — absent în C. suaveolens și C. campestris recoltată pe Beta vulgaris.
*9 (SE) — absent în *Cuscuta suaveolens*
*10 (SE) — prezent numai în *C. suaveolens*

SEA_1	1	0,97	galben	albastru fluorescent	galben intens	albastru fluorescent intens	—
	2	0,76	cafeniu deschis	cafeniu	cafeniu	cafeniu intens	slab portocaliu
	3	0,72	gălbui	bleu fluorescent	gălbui	albastru fluorescent	roz banan
	4	0,68	cafeniu	cafeniu intens	cafeniu intens	brun	slab portocaliu
	*5	0,58	galben	albastru fluorescent	galben intens	albastru intens fluorescent	roz banan
	*6	0,47	galben	albastru verzui	galben verzui	albastru-verzui fluorescent	roz banan
	*7	0,27	galben	cafeniu	galben	cafeniu	portocaliu
	*8	0,20	galben portocaliu	cafeniu	galben portocaliu	cafeniu	portocaliu
	*9	0,15	galben portocaliu	cafeniu	galben portocaliu	cafeniu fluorescent	portocaliu
	*10	0,05	cafeniu deschis	cafeniu intens	cafeniu	cafeniu intens fluorescent	portocaliu

*6 (SEA_1) — prezent numai în *C. suaveolens*
*7 (SEA_1) — absent la *C. suaveolens*
*8, 9, 10 (SEA_1) — la *C. suaveolens* se comportă ca hidroxiacizi aromatici

SMPe	1	0,98	galben	albastru fluorescent	galben intens	albastru fluorescent intens	roz banan
	2	0,18	galben	albastru fluorescent	galben intens	albastru fluorescent intens	slab roz
	3	0,07	galben	albastru-verzui	galben intens	albastru-verzui fluorescent	roz banan

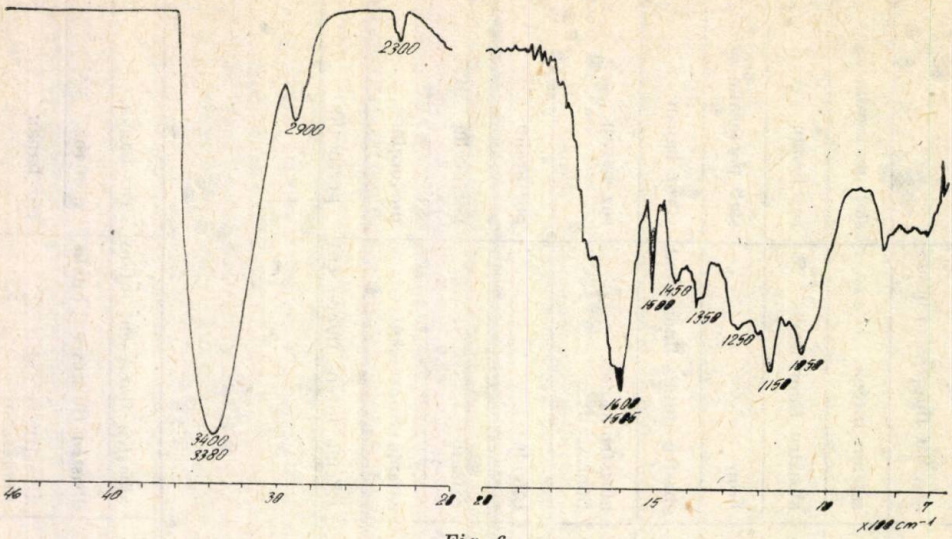


Fig. 6

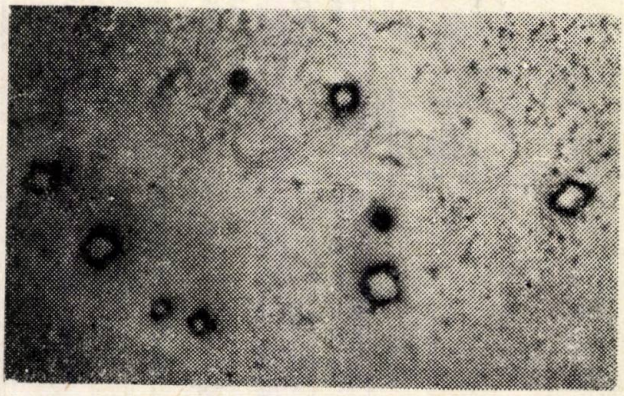


Fig. 7

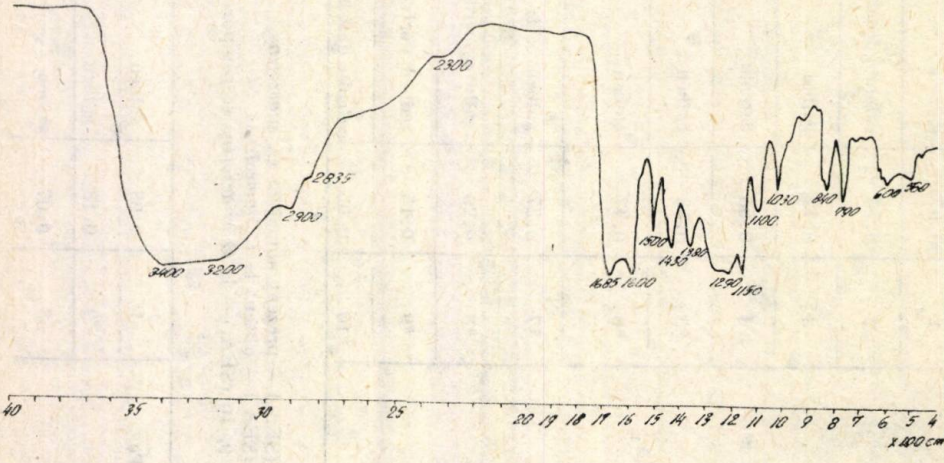


Fig. 8

CONCLUZII

Studiile efectuate asupra speciilor *C. campestris* şi *C. suaveolens* în scopul precizării influenţei metabolismului plantei gazdă asupra metabolismului plantei parazite şi izolării unor compuşi polifenolici, ne-au condus la :

— precizarea unor compuşi chimic comuni ambelor specii sau numai uneia *(C. campestris)* în cazul în care a fost recoltată de pe gazde diferite *(Beta vulgaris* şi *Zea mays) ;*

— sesizarea unor diferenţe în compoziţia chimică a aceleiaşi specii *(C. campestris)* recoltate de pe gazde diferite, ceea ce demonstrează că şi plantele gazdă influenţează metabolismul plantei parazite ;

— izolarea a doi derivaţi flavonici (izoramnetolul şi azaleatolul) şi a unei cumarine (metilotozida) ;

— identificarea saponozidelor ce par a fi de natură mixtă (triterpenică şi steroidică) (indice hemolitic=500, indice de spumefiere=133).

Menţionăm că nici unul din aceşti compuşi n-a fost semnalat anterior în speciile *C. campestris* şi *C. suaveolens* în literatura de specialitate consultată de noi. Aceştia fiind acceptori şi donori de hidrogen, ar putea constitui nişte „reversori" naturali, netoxici, cu eventuale aplicaţii în tratamentul neoplasmului.

BIBLIOGRAFIE

1. CIULEI I., SOMMER LYA, ISTUDOR VIORICA — Farmacognozie, litografie I.M.F., Bucureşti, 1979, vol. I, p. 203
2. CIULEI I. — Methodology for Analysis of Vegetable Drugs, editat de Ministerul Industriei chimice, Bucureşti, 1982
3. CONSTANTINESCU D. GR., ISTRĂTESCU L., RADIAN V. — Lucrările Conferinţei Naţionale de Farmacie, Bucureşti, 1958, p. 537
4. FARNSWORTH N. R. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, *55*, 3, 225—276
5. ISTUDOR V., CIULEI I., SCARLET S., DRĂCEA M. — *Farmacia (Buc.)*, 1982, *30*, 4, 231—235
6. HARTWELL J. — *Lloydia*, 1969, *52*, 1, 79—107
7. KAWASAKI I., MIYAHAVA K. — *Planata Medica*, 1964, *12*, 3, 272—295
8. RIBEREAUX P. G. — Les composés phenoliques des végétaux, Ed. Dunod, Paris, 1968, p. 133—140
9. RIMPLER H., KUHN H., LEUCKERT CH. — *Arch. Pharm.*, 1966, *299*, 5, 422
10. SĂVULESCU TR. şi colab. — Flora R.P.R., Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1960, vol. II, p. 160—181
11. SCHOPFLIN G., RIMPLER H., HÄNSEL R. — *Planta Medica*, 1966, *14*, 4, 402—407
12. UDRIŞTE O. — Gena Marker ancestrală şi originea cancerului, Ed. Medicală, Bucureşti, 1982, p. 115, 146
13. VAN SUMERE C. F., WOLF G., TEUCHY H., KINT J. — *J. Chromatogr.*, 1965, *20*, 48—60
14. * * * — Farmacopeea Română, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976, ediţia a IX-a, p. 820
15. * * * — Farmacognozia practică, litografia I.M.F., Bucureşti, vol. I, p. 5, 221

Articol intrat în redacţie la 12.III.1984

Indicele de clasificare : 615.761.35

SUMMARY

Viorica Istudor, Irina Predescu, Elena Popa, Florina Bădoi, Soultana Sialvara — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF POLYPHENOL AND SAPONOSIDE DERIVATIVES IN *CUSCUTA CAMPESTRIS VAR. TYPICA F. ORSOVIANA BUIA*

Inspired by the inexhaustible source of folk medicine the present paper brings a modest contribution to our knowledge of this great treasure. The idea was to obtain natural reversers, that interfere in the cellular redox potential, maintaining a certain concentration of genes which control the synthesis of enzymes necessary for cellular division.

The study was carried out on the derivatives detected in the solution which proved active on testing their cytostatic activity by the phytobiologic method of Constantinescu et al. The investigations had in view : polyphenol and saponoside derivatives, the influence of the metabolism of the host plant on that of the parasite plant, isolation from *C. campestris* of two flavone derivatives (isoramnetol and azaleatol) and a cumarine derivative (melillotozide), chromatographic separation of three triterpenic aglycones and a steroid aglycone deriving from saponoside hydrolysis, determining their hemolytic index (HI = 500) and foaming index (FI = 133).

РЕЗЮМЕ

Виорика Истудор, Ирина Предеску, Елена Попа, Флорика Бэдой, Султана Сиалвара – ВКЛАД В ИЗУЧЕНЕ ПОЛИФЕНОЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И САПОНОЗИДОВ ИЗ *CUSCUTA CAMPESTRIS YUNCK. VAR. TYPICA F. ORSOVIANA BUIA*

Труд, черпающий вдохновение из неиссякаемого источника народной медицины, преследует вносить скромный вклад в ознакомление с этой сокровищницей. В основе исследований лежала идея получения естественных реверсоров, веществ, оказывающих влияние на клеточный редокспотенциал, сохраняя определенную концентрацию генов, контролирующих синтез энзим, необходимых для деления клеток.

Авторы изучают дериваты в растворе, оказавшемся активным при тестировании цитостатического действия путем фитобиологического метода Константинеску и сотрудн. Так, они изучают полифеноловые производные и сапонозиды, следят за влиянием метаболизма растения-хозяина на метаболизм паразитирующего растения; изолируют из *C. campestris* два флавоновых деривата (изорамнетол и азалеятол) и один кумариновый (мелиллотозид); хроматографически сепарируют три тритерпеновые и один стероидный аглюконы, происходящие от гидролиза сапонозидов, для которых определяют гемолитический показатель (г.п. = 500) и показатель /пенообразования (п.п. = 133).

Studiul toxicității cronice a trifluoperazinei

Mirela Făgărășan, V. Galea, S. Toader

Laboratorul de Toxicologie, Institutul Medico-Legal, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat toxicitatea cronică a trifluoperazinei la șobolan, în cadrul unui experiment efectuat timp de trei luni. Dozele administrate s-au calculat prin extrapolare de la om la șobolan, astfel încît să corespundă cu 10 doze din posologia forte. Determinările au demonstrat o inhibare a creșterii animalelor, o ușoară scădere a numărului de leucocite și modificări enzimatice nesemnificative. Nu s-a înregistrat mortalitate și nu s-au evidențiat modificări histopatologice.*

Trifluoperazinum
Toxicitate

Trifluoperazina, neuroleptic fenotiazinic cu catenă laterală piperazinică este indicată în tratamentul schizofreniei, fiind administrate pe termen lung doze zilnice mari, uneori de 150 mg/zi.

Avînd în vedere faptul că în literatura de specialitate există un număr mare de publicații care semnalează efectele toxice, uneori foarte grave apărute în urma administrării terapeutice a neurolepticelor fenotiazinice (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8) am efectuat un studiu asupra toxicității ei cronice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetarea a fost efectuată pe 100 șobolani Wistar a căror greutate medie a fost la începutul experimentului de 70 g pentru masculi și 60 g pentru femele. Animalele au fost împărțite în 6 loturi, după sex și greutate. Ele au fost lăsate să se aclimatizeze în condițiile de lucru, timp de 14 zile și au fost hrănite cu o dietă standard de laborator. Administrarea trifluoperazinei s-a făcut sub formă de clorhidrat în soluție apoasă, adăugată la hrana zilnică. Dozele administrate s-au calculat prin extrapolare de la om la șobolan, astfel încît să corespundă cu 10 doze din posologia forte. În fiecare săptămînă s-a controlat greutatea corporală a animalelor tratate. Ținînd cont de schimbările în greutate, săptămînal s-au recalculat dozele administrate. Tratamentul aplicat a fost următorul :

— Lotul 1—2 : 25 mg/kg/zi timp de 3 luni
— Lotul 3—4 : 50 mg/kg/zi timp de 3 luni
— Lotul 5—6 : martori.

Pe toată perioada experimentului au fost urmărite comportamentul animalelor, mortalitatea, evoluția greutății corporale, consumul hranei și al apei.

Examinările hematologice și biochimice s-au făcut pe probe de sînge recoltate la sacrificarea animalelor după 3 luni de la începerea experimentului. S-au cercetat numărul de hematii, conținutul în hemoglobină, numărul de leucocite, formula leucocitară, transaminaza glutamico-oxalacetică, transaminaza glutamico-piruvică. Au fost recoltate și examinate histopatologic organe : creierul, inima, ficatul, plămînul, rinichiul, splina, timusul, tiroida și glandele suprarenale. Urmărirea modificărilor histopatologice s-a făcut atît la animale sacrificate imediat după întreruperea administrării trifluoperazinei, cît și la animale sacrificate după 7 zile, 14 zile, 30 zile de la terminarea experimentului. Rezultatele au fost analizate statistic cu ajutorului testului t (student).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Referitor la comportamentul animalelor s-a constatat reducerea activității motorii spontane, hipotonie, ptoză, ataxie precum și alte simptome datorate depresiei sistemului nervos central. Aceste efecte apar în decurs de o oră, imediat după administrare și ating intensitatea maximă la 2 ore, urmînd să scadă după 6 ore. Ele sînt însoțite de o diminuare a cantității de hrană ingerată și au fost mai pronunțate în prima perioadă a experimentului, demonstrînd instalarea toleranței în timp. Nu s-a înregistrat mortalitate.

Urmărindu-se evoluția greutății corporale s-a observat o inhibare a creșterii animalelor. La sfîrșitul experimentului, greutatea animalelor tratate a fost cu 15,6% mai mică la masculi, cît și micșorării apetitului și scăderii consecutive a consumului de hrană.

Valorile obținute pentru indicatorii hematologici și pentru transaminazele serice sînt prezentate în tabelele I, II și III. Se constată o scădere a numărului de leucocite datorită efectului toxic direct al trifluoperazinei asupra elementelor din măduva osoasă. Modificările enzimatice sînt nesemnificative.

După întreruperea administrării trifluoperazinei s-a constatat că aceste efecte dispar treptat.

Tabelul I

Hemoglobina, numărul de hemati și leucocite la sfîrșitul experimentului cronic timp de 3 luni cu doze mari

Sex	Lot	Nr. animale	Doza zilnică	Nr. hematii (10^6/mm^3)	Hemoglobina (g%)	Nr. leucocite (10^3/mm^3)
M	1	15	25 mg/kg	7,96±0,19	14,7±0.2	9,8±0,5
M	3	15	50 mg/kg	7,95±0.23	14,7±0,1	9,6±0,7
	5 martor	10	0	8,01±0,21	14,7±0,2	10,8±0,7
F	2	15	25 mg/kg	7,38±0.15	14,6±0.2	9,4±0,9
F	4	15	50 mg/kg	7,29±0,31	14,6±0.3	9,3±0,7
F	6 martor	10	0	7,41±0,33	14,6±0,2	9,6±0,9

Nu s-au evidenţiat modificări histopatologice.

Rezultatele obţinute, la fel ca şi în cazul experimentului subcronic cu fracţiuni de DL_{50} (4), duc la recomandarea unei prudenţe în administrarea prelungită a trifluoperazinei în scopul reducerii incidenţei reacţiilor adverse produse de ea.

Tabelul II

Formula leucocitară la sfîrşitul experimentului cronic timp de 3 luni cu doze mari

Sex	Lot	Nr. animale	Doza zilnică	Granulocite %			Limfocite (%)	Monocite (%)
				Neutrofile (%)	Eozinofile (%)	Bazofile (%)		
M	1	15	25 mg/kg	26±2,1	2	1	64 ±2	6,1±0,5
M	3	15	50 mg/kg	25±1,1	2	1	64,2±3	6,2±0,7
M	5 martor	10	0	25±1,9	2	1	64,8±2,3	5,5±0,4
F	2	15	25 mg/kg	28	2	1	63±2,1	5,9±0,6
F	4	15	50 mg/kg	26	2	1	62,9±2,3	5,9±0,4
F	6 martor	10	0	28±2	2	1	63,1±3	5,9±0,5

Tabelul III

Valorile GOT şi GPT la sfîrşitul experimentului cronic timp de 3 luni cu doze mari

Sex	Lot	Nr. animale	Doza zilnică	GOT I.U./litru	GPT I.U./litru
M	1	15	25 mg/kg	56,5±2,6	35,4±2,5
M	3	15	50 mg/kg	59,4±3,2	38,3±3,3
M	5 martor	10	0	50,6±3,1	32,2±3,4
F	2	15	25 mg/kg	55,1±4	39,3±3,1
F	4	15	50 mg/kg	58,1±4,1	43,1±3,4
F	6 martor	10	0	54,2±3,9	35,1±2,9

BIBLIOGRAFIE

1. ANANTH J. — *Amer. J. Psychiat.*, 1978, 135, 801—805.
2. BALDESSARINI R. J. — *Postgrad. Med. J.*, 1979, 65, 123—128.
3. BOND W. S., YEE G. C. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37, 74—78.
4. FĂGĂRĂŞAN M., GALEA V. — Probleme de Medicină Legală, 1982, VOX, 120—126.
5. LEHMAN H. E. — *Progr. Neuro-Psychopharmacol.*, 1979, 3, 223—229.

6. MULLER P., SELMAN P. — *Psychopharmacology*, 1978, 60, 1—11.
7. ROIZIN L. — *Progr. Neuro-Psychopharmacol.*, 1979, 3, 245—257.
8. SOVNER R., DI MASCIO A. — *Psychopharmacology*, 1978, 1 021—1 032.

Articol intrat în redacţie la 15.VIII.1982

Indicele de clasificare : 615.782—099—036.2

SUMMARY

Mirela Făgărăşan, V. Galea, S. Toader — STUDY OF CHRONIC TRIFLUOPERAZINE TOXICITY

A study was carried out on the toxicity of trifluoperazine in the rat, extending over a three months period. The doses were calculated by extrapolation from man to the rat, corresponding to ten forte doses. The results showed inhibition of the growth of the animals, a slight decrease in the number of leukocytes and insignificant enzymatic alterations. No deaths were recorded, nor was evidence found of histologic alterations.

РЕЗЮМЕ

Мирела Фэгэрэшану, В. Галя, Э. Тоадер — ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ФТОРТРИПЕРАЗИНА

Хроническая токсичность фтортрипераэина была изучена на крысе, в рамках трехмесячного эксперимента. Примененные дозы были установлены путем экстраполяции от человека к крысе, так, чтобы соответствовать 10 дозам форте. Определения продемонстрировали ингибицию роста животных, небольшое снижение числа лейкоцитов и несущественные энзиматические изменения. Не было зарегистрировано смертных случаев и гистопатологических изменений.

Comportarea termică a unor compuși de coordinație ai hidroxizinei

Veronica Nacea

Facultatea de Farmacie, I.M.F. București

REZUMAT *Sînt prezentate datele analizei termice a trei complecși prin asociere ionică a hidroxizinei protonate cu anionii $[CoCl_4]^{2-}$, $[NiCl_4]^{2-}$, $[CuCl_4]^{2-}$.*

Interpretarea cantitativă a curbelor TG, DTG și DTA a făcut posibilă sintetizarea altor trei compuși de coordinație ai hidroxizinei de tipul $[Hiz.HMCl_3]$, unde M = Co (II), Ni (II), Cu (II).

Structura acestora este demonstrată cu ajutorul datelor spectrale, magnetice și conductometrice.

Hydroxyzinum
Derivați

Hidroxizina 1-(p-clor-α-fenil-benzil)-4(2-hidroxietoxi-piperazina) sub formă de clorhidrat formează cu clorurile de cobalt (II), nichel (II), cupru (II), compuși cu formula generală $HizH_2$ $[MCl_4]$.

Datele analitice ale acestor compuși* sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Compus	M(%)		Cl(%)		N(%)		C(%)	
	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit
$HizH_2[CoCl_4]$	10,14	9,89	24,60	24,52	4,8	4,96	43,63	43,26
$HizH_2[NiCl_4]$	10,16	9,80	24,54	23,85	4,8	4,96	43,66	43,24
$HizH_2[CuCl_4]$	10,90	10,70	24,36	24,20	4,8	4,99	43,27	43,64

Studiul stabilității termice a acestor compuși a scos în evidență date interesante. Pentru interpretarea lor s-a procedat mai întîi la analiza descompunerii termice a diclorhidratului de hidroxizină. Interpretarea curbei DTA (fig. 1), arată că, după pierderea umidității în jur

* Compușii s-au obținut prin amestecarea unor cantități stoichiometrice de hidroxizină diclorhidrat și cloruri metalice în raportul molecular 1:1, în DMF. Au fost separați sub formă de compuși cristalini prin extracții repetate cu eter absolut, la 0°C.

de 120°, urmează desprinderea diferitelor fragmente din moleculă : grupul p-clordifenilmetan între 120 și 320° printr-un proces slab exoterm, etoxietanolul între 320 și 360°C. Fără a se mai putea face o distincție netă între treptele de descompunere termică, aceasta continuă cu pierderea

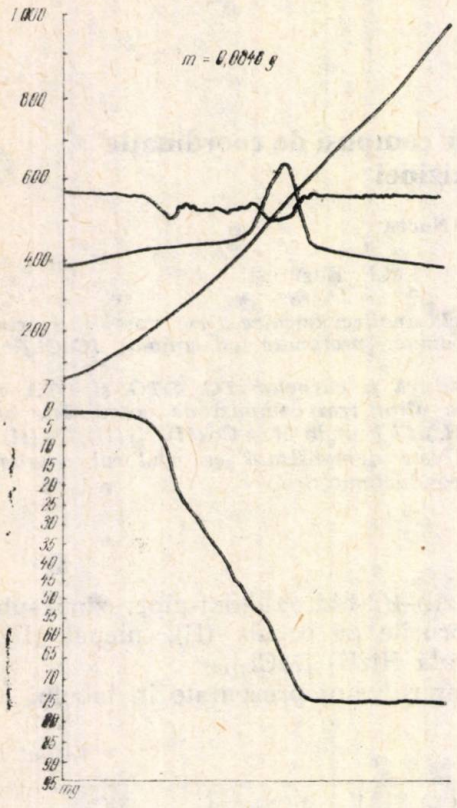


Fig. 1. — Curbele TG, DTG și DTA ale Hiz.2HCl.

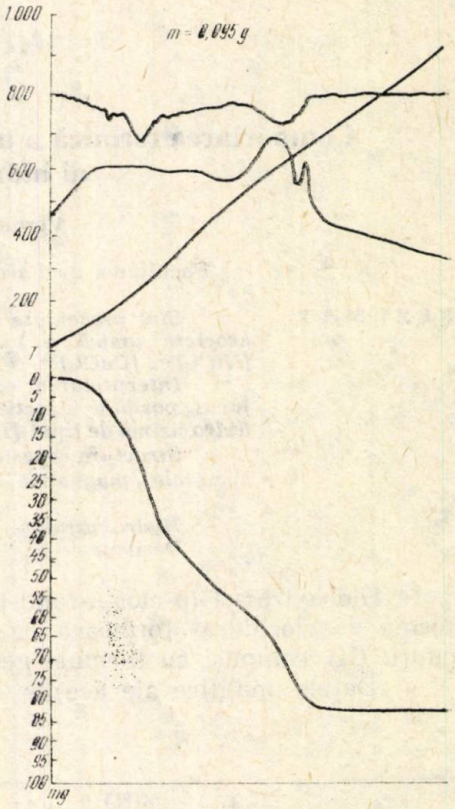


Fig. 2. — Curbele TG, DTA și DTG ale $HizH_2[CoCl_4]$.

celor două molecule de acid clorhidric și aprinderea piperazinei, acest ultim proces fiind puternic exoterm (în jurul temperaturii de 560°).

Stabilitatea termică a compușilor obținuți din clorurile cobalt (II), nichel (II), și cupru (II) și diclorhidratul de hidroxizină în raportul molar 1 : 1 s-a urmărit prin trasarea curbelor TG, DTA și DTG (fig. 2, 3, 4).

Din analiza comparativă a curbelor corespunzătoare celor trei compuși s-au putut trage următoarele concluzii :

1. Eliminarea unei molecule de acid clorhidric, ca primă fază a descompunerii termice, proces slab exoterm, are loc la temperaturi diferite după natura ionului metalic central : în cazul compusului cu cobaltul la 160°, cu nichelul la 120°, cu cupru la 180°.

2. Etapele descompunerii termice sînt aproximativ aceleași pentru cei trei compuși, în sensul că, după eliberarea uneia sau mai multor molecule de acid clorhidric, urmează desprinderea fragmentelor de natură organică (p-clor-defenilmetan, etoxietanol piperazină) din compuși. Baza organică, piperazina, se aprinde în intervalul de temperatură

540—600° și se degajă sub formă de compuși volatili (NO_2, CO_2, H_2O). Procesul puternic exoterm este ilustrat de curbele DTA ale compușilor.

3. Comportarea termică a ionilor metalici în cele trei cazuri prezintă deosebiri marcante. O comportare „normală" au avut complecșii nichelului și cobaltului la care are loc formarea oxizilor MO, identificați

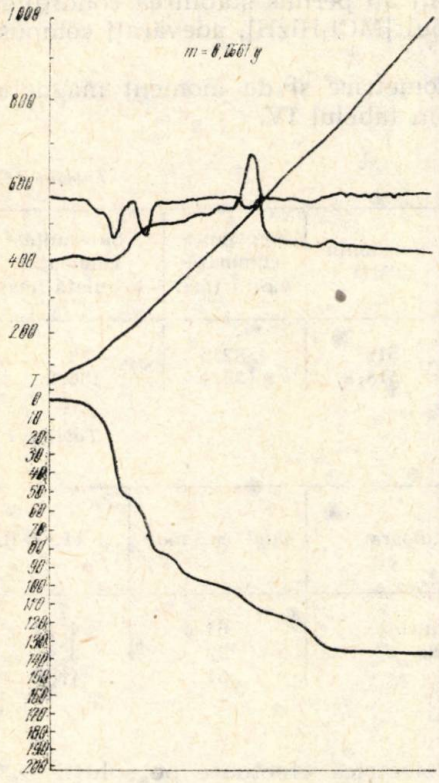


Fig. 3. — Curbele TG, DTA și DTG ale $HizH_2[NiCl_4]$.

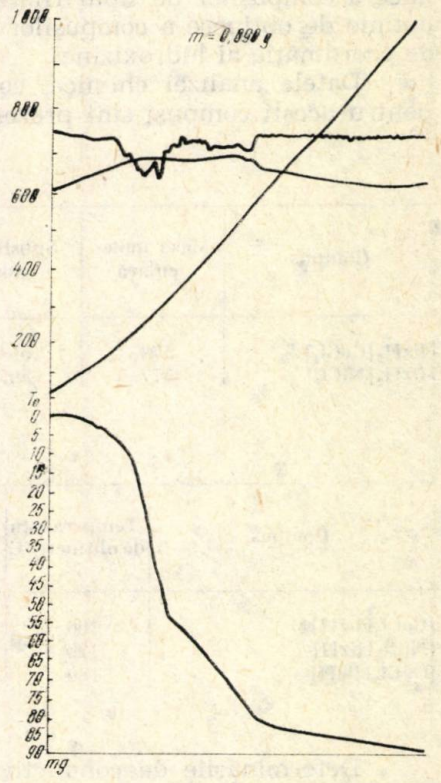


Fig. 4. — Curbele TG, DTA și DTG ale $HizH_2[CuCl_4]$.

ca reziduuri ale descompunerii termice. Curbele DTA marchează acest proces exoterm, care urmează după aprinderea piperazinei.

Cantitățile de oxizi rămase au corespuns din punct de vedere stoichiometric formulelor admise pentru complecșii supuși analizei termice (tabelul II).

De asemenea, cantitatea de substanță eliminată din sistem a coincis cu masa dedusă prin scăderea masei de oxid metalic din cantitatea de substanță luată inițial în analiză (tabelul III).

Tabelul II

Compus	Cantitatea de substanță (mg)	Reziduu MO (mg)	MO (%)	M(%) găsit	M % calculat
$HizH_2[CoCl_4]$	95	12,5	12,63	9,93	10,20
$HizH_2[NiCl_4]$	156	20	12,82	10,07	10,16

În cazul complexului cu cupru curba de analiză termică scoate în evidență trecerea întregii cantități de substanță luată sub formă de compuși volatili. Din aspectul curbei DTA, ca și pe baza calculelor se admite că elementul cupru se elimină din sistem sub forma unui compus volatil, probabil H $[CuCl_3]$, antrenat de masa de natură organică.

Rezultatele analizei calitative și cantitative a descompunerii termice a compușilor de tipul $HizH_2[MCl_4]$ au permis stabilirea condițiilor optime de obținere a compușilor de tipul $[MCl_3HizH]$, adevărați compuși de coordinație ai hidroxizinei.

Datele analizei chimice, conductometrice și de moment magnetic pentru acești compuși sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul III

Compus	Masă moleculară	Substanța oxidată	Substanța MO	Substanța eliminată găsită (mg)	Substanța eliminată calculată (mg)
$HizH_2[CoCl_4]$	578	594	519	82,5	83
$HizH_2[NiCl_4]$	577,5	593,5	518,8	136,1	136,2

Tabelul IV

Compus	Temperatura de obținere °C	Culoare	$ohm^{-1}\ cm^2\ mol^{-1}$	μ ef (M.B.)
$[CoCl_3HizH]$	160	verde închis	64,6	4,13
$[NiCl_3HizH]$	120	albastru	22	3,44
$[CuCl_3HizH]$	180	maron	54	1,81

Determinările de conductivitate electrică efectuate pe soluții 10^{-3} în DMF sprijină formularea ca neelectrolit a compușilor, deși, în cazul cobaltului și cuprului, valorile se apropie mai degrabă de valoarea corespunzătoare unor electroliți 1:1 (1). Pentru acești complecși, valoarea conductivității ar putea fi interpretată prin formarea unor solvenți cu DMF, pe baza unor echilibre de disociere parțială.

Astfel de echilibre au fost semnalate și de către alți autori (2, 3). Momentele magnetice ale compușilor au corespuns ionilor cobalt (II), nichel (II), și cupru (II), spin maxim într-o înconjurare aproximativ tetraedrică (4). Spectrele electronice în domeniul vizibil au venit în sprijinul formulării compușilor ca specii tetracoordinate.

Pentru complexul cobaltului (II), banda intensă structurată centrată la 620 nm este atribuită tranziției $^4A_2(F) \longrightarrow {}^4T_1(P)$.

Umărul din partea lungimilor de undă mici apare puternic deformat și în același timp în spectru mai apare o bandă la 350 nm (probabil CT) ; în ansamblu, aceste două efecte pot fi puse pe seama devierii structurii compusului de la structura tetraedrică regulată (3,5). În cazul complecsului nichelului, accentuarea benzii ușor structurate din domeniul 600—700 nm, asociată cu dispariția benzii din jurul 400 nm (specifică configurației cotaedrice), vin în sprijinul formării compusului de

nichel cu structură pseudotetraedrică (5, 6, 7). Pentru [HizHCuCl$_3$], banda cu transfer de sarcină de la 440 nm, ușor de evidențiat în cazul [$CuCl_4^{-2}$], apare puternic estompată, probabil tot datorită devierii de la structura tetraedrică regulată (fig. 5).

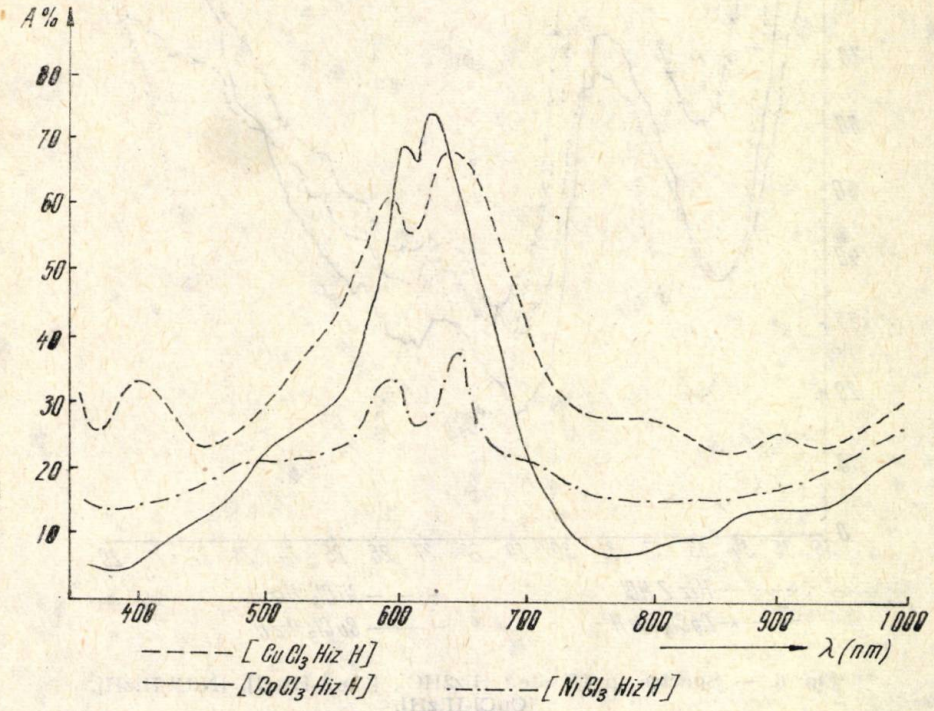


Fig. 5. — Spectrele în domeniul vizibil ale [$CuCl_3$HizH], [$CoCl_3$HizH], [$NiCl_3$HizH].

Spectrele de vibrație (fig. 6) au confirmat și ele structura admisă, pe de o parte; iar pe de altă parte, prin marea lor similaritate au demonstrat că și complecșii [MX_3HizH] constituie o serie izostructurală. Spectrele IR au prezentat toate absorbțiile caracteristice hidroxizinei, cu excepția regiunii cuprinse între 3 100 și 2 000 cm^{-1} în care apar deosebiri evidente datorate afectării atomilor de azot piperazinici prin coordinare. Banda largă structurată din domeniul 2 700—2 000 cm^{-1}, specifică vibrației de întindere →N-H, este total deplasată suprapunîndu-se benzii >N-CH_2, dovedind astfel că perechea de electroni neparticipanți a atomului de azot terțiar este implicată în legătură cu ionul metalic central.

CONCLUZII

În concluzie, în condițiile experimentale deduse pe baza analizei termice a tetraclorometalaților hidroxinei cu Co, Ni, Cu, am obținut compuși în care hidroxizina, prin amina sa terțiară monoprotonată, coordinează efectiv la ionii cobalt (II), nichel (II), cupru (II).

Compușii reprezintă o serie izostructurală în care metalul posedă numărul de coordinație 4 și o stereochimie pseudotetraedrică.

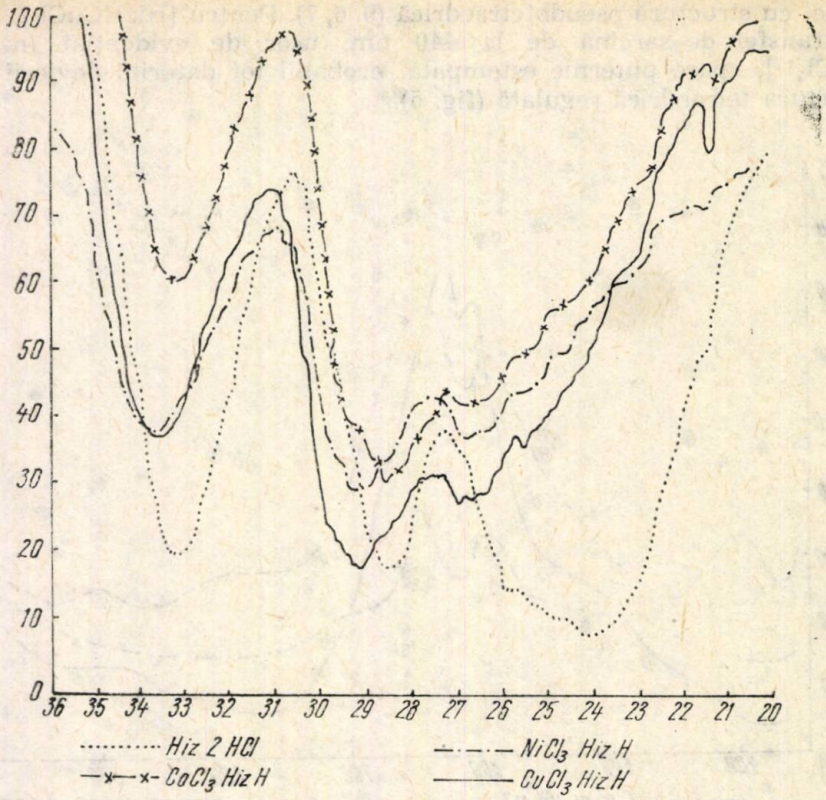


Fig. 6. — Spectre în IR ale : Hiz2HCl, [$CoCl_3$HizH], [$NiCl_3$HizH], [$CuCl_3$HizH].

BIBLIOGRAFIE

1. PHILLIPE D. J., TYREE S. Y. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 1 806.
2. MURTHY A. S. N., QUAGLIANO J. V., VALLARINO L. M. — *Inorg. chem. Acta.*, 1972, 6, 49—53.
3. BUFFAGNI S., DUNN T. M. — *J. Chem. Soc.*, 1961, 5 105.
4. SELWOOD P. W. — *Magnetochemistry*, 1956, 209.
5. GARRETT B. B., GEODKEN V. L., QUAGLIANO J. V. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, 92, 489.
6. LEVER A. B. — *Inorg. Eleton. Spectroscopy*, 1968, 297.
7. LEVER A. B., NELSON S. M. — *J. Chem. Soc. (A)*, 1966, 859.

Articol intrat în redacție la 15.III.1984

Indicele de clasificare : 615.711.481

SUMMARY

Veronica Nacea : THERMAL BEHAVIOUR OF SOME HYDROXYZINE COORDINATION COMPOUNDS.

The present paper reports on the thermal analysis of three complexes obtained by ionic association of protonate hydroxyzine with $CoCl_4^{2-}$, $NiCl_4^{2-}$ and $CuCl_4^{2-}$ anions.

Quantitative interpretation of the TG, IDTG and DTA curves made it possible to synthesize another three coordination compounds of hydroxyzine of type [Hiz.H.Mcl_3] where M = Co (II), Ni (II), Cu (II).

The structure of these compounds is demonstrated by spectral, magnetic and conductometric data.

ORSZÁGOS MŰSZAKI INFORMÁCIÓS KÖZPONT ÉS KÖNYVTÁR 1883

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

И. Чулей, Виорика Истудор, Дениса Михеле, Юлиана Жожа, Елена Апостол — *Вклад в фармокогностическое изучение семян Citrullus vulgaris Schrad и Dolichos biflorus L в качестве лекарств против каменной болезни и как источники уреаза* 129

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мария-Агнес Димитриу — *Синтез ряда азометин, орто-гидроксибензилиден-2-имино-5-меркапто -1, 3, 4-тиадиазолов* 137

Родика Вылку, Виорика Догару — *Полиморфизм и действие некоторых медикаментов по данным термическохо анализа* 147

Енглетина Пелегрино, О. Конц — *Новый метод дозировки кафеиловых хинных полифенолов из листьев Cynara scolymus L (артишок)* 155

Анета Вербуцэ, Юлиана Джурджа, Мариана Войтку — *Замена импортных тензидов глицериновым эмульгатором в мази „Тумизон"* 163

Анета Вербуцэ, Мариана Василеску, Мариана Войтку, К. Хурдук, Юлиана Джурджа — *Замена импортных тензидов глицериновым эмульгатором в мази „Буклосамид"* 167

Виорика Истудор, Ирина Предеску, Елена Попа, Флорина Бэдой, Султана Сиалвара — *Вклад в изучение полифеноловых производных и сапоновидов из Cuscuta campestris yunck var, typica F. orsoviana Buia* 173

Мирела Фэгэрэшан, В. Галя, С. Тоадер — *Изучение хронической токсичности фтортриперазина* 183

Вероника Нача — *Термическое поведение продуктов координации гидроксизина* 187

Доклады

1984 OKT 12

SUMAR

Pag.

I. Ciulei, Viorica Istudor, Denisa Mihele, Iuliana Joja, Elena Apostol — Contribuţii la studiul farmacognostic al seminţelor de Citrullus vulgaris Schrad şi Dolichos biflorus L, ca remedii antilitiazice şi surse de uree 129

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — Sinteza unor azometine, orto-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli . . . 137

Rodica Vîlcu, Viorica Dogaru — Polimorfismul şi activitatea unor medicamente din date de analiză termică 147

Engletina Pelegrino, O. Contz — O nouă metodă de dozare a polifenolilor cafeil chinici din frunzele de Cynara scolymus L (anghinare) 155

Aneta Verbuţă, Iuliana Giurgea, Mariana Voitcu — Înlocuirea tensidelor de import cu un emulgator gliceridic indigen în unguentul „Tumizon“ 163

Aneta Verbuţă, Mariana Vasilescu, Mariana Voitcu, C. Hurduc, Iuliana Giurgea — Înlocuirea tensidelor din import cu un emulgator gliceridic indigen în unguentul „Buclosamid“ 167

Viorica Istudor, Irina Predescu, Elena Popa, Florina Bădoi, Soultana Sialvara — Contribuţii la studiul derivaţilor polifenolici şi saponozidelor din Cuscuta campestris Yunck var typica F. orsoviana Buia 173

Mirela Făgărăşan, V. Galea, S. Toader — Studiul toxicităţii cronice a trifluoperazinei 183

Veronica Nacea — Comportarea termică a unor compuşi de coordinaţie ai hidroxizinei 187

Referate

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA sectorul Export-import presă P. O. Box 12—201, Telex 10376, Bucureşti, Calea Griviţei nr. 64—66“.

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 2370

41 500

Lei 10

E 2159

04

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

66

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1984

CONTENTS

Page

Letiția Popa, Lidia Popa, Maria Silaghi — *Toxic Hepatic Effects of Some Organic Halogen Solvents* 193

Viorica Hodișan, M. Tămaș — *Comparative Pharmacobotanical Study of the Echinaceea angustifolia Moench and E. purpurea (L) Moench Species. Note II. Morphology and Anatomy* 203

Aneta Verbuță, Mariana Voitcu, Iuliana Giurgea — *Substitution of Imported Tenside by an Indigenous Semisynthetic Emulsifier in Cutaden Ointment* 211

Crina-Maria Popa, Gh Moraot — *Physicochemical Study of the Precipitation Reactions of Dipyridamol with Heteropoly Acids* 217

C. Gheorghiu, Veronica Nacea, A. Caraghiorghiopol — *RES Study of Some Copper Compounds* 229

Mirela Făgărășan, E. Făgărășan, V. Galea, I. Opreanu — *Contributions to the Study of Trifluoperazine Metabolization in Mice.* 233

Victoria Aldea, Aurelia Cristea, D. Boroș — *Biological Implications of Some Semisynthetic Penicillin, Complexes with Iron. Note II. Antimicrobial Mechanism of Action the Treatment with Penicillins* 239

Victoria Aldea, Aurelia Cristea, D. Boroș — *Biological Implications of Some Semisynthetic Penicillin Complexes with Iron. Note I. Iron — Deficiency Anemia Following the Treatment with Penicillins* 245

V. Lambrino, Gh. Dumitru, A. Laza, Th. Rădulescu — *Contribution to the Study of Natural and Experimental Radioactivity of Some Medicinal Plants* 249

Alphabetical Index of Subjects „Farmacia" 1984

Alphabetical Index of Authors, „Farmacia" 1984

Reviews

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXII OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1984

Efecte toxice hepatice ale unor solvenți organici halogenați

Letiția Popa, Lidia Popa, Maria Silaghi
Facultatea de Farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *Lucrarea cuprinde rezultatele unor cercetări comparative privind potențialul toxic hepatic, în experiment acut pe șobolani, al unor solvenți organici halogenați (diclormetan, cloroform, tetraclorură de carbon și dicloretan), singuri și în asociere cu etanol și acetonă. Hepatotoxicitatea s-a apreciat prin intermediul unor indicatori biochimici specifici funcției hepatice.*

Prin experimentul efectuat, s-a constatat că solvenții organici halogenați studiați atît singuri, cît și în asociere cu etanol și acetonă, produc tulburări la nivelul ficatului, evidențiate prin modificarea bilirubinemiei și a nivelului transaminazelor serice. Aceste modificări demonstrează instalarea unui sindrom fiziopatologic de hepatocitoliză și necroză toxică a ficatului, efecte mult mai pronunțate în asocierea tetraclorurii de carbon și a cloroformului cu etanol și cu acetonă.

Solvenți
Halogeni
Hepar
Toxicitate

Expunerile profesionale la solvenți organici, îndeosebi la derivați organici halogenați, constituie o problemă majoră în toxicologia industrială contemporană. Aceștia interesează, sub aspectul hepato- și nefrotoxicității, efecte care pot fi agravate în prezența expunerii concomitente la mulți solvenți organici (3, 4).

Dacă se apreciază comparativ toxicitatea solvenților organici halogenați folosind ca parametru DL_{50}, tetraclorura de carbon pare a fi derivatul cel mai puțin toxic, Solvenții care produc tulburări hepatice la doze apropiate de DL_{50} acționează toxic în principal prin proprietățile deprimante ale SNC, letalitatea nefiind consecința leziunilor hepatice. Cu cît dozele la care se obțin efecte hepatotoxice sînt mai îndepărtate de valoarea DL_{50}, cu atît compusul are un potențial hepatotoxic mai

ridicat. Prin evaluarea hepatotoxicității cu ajutorul unor parametri biochimici specifici funcției hepatice, care să răspundă cantitativ la dozele administrate, s-a constatat că tetraclorura de carbon prezintă potențialul hepatotoxic cel mai ridicat, avînd acțiune semnificativă chiar la fracțiuni apropiate de 1/200 DL_{50}, în timp ce tetracloretilena produce efecte similare numai la doze apropiate de DL_{50} (2).

Avînd în vedere aceste aspecte, am considerat utilă efectuarea unui studiu experimental comparativ, pentru urmărirea potențialului toxic hepatic al unor solvenți organici halogenați, singuri și în asociere cu etanol și cu acetonă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Solvenții organici halogenați studiați au fost : diclormetanul, tetraclorura de carbon și dicloretanul. Experimentul s-a efectuat pe șobolani, în loturi de cîte 6—8 animale. Solvenții s-au administrat intraperitoneal și nu respirator, avîndu-se în vedere rezultatele similare obținute pe cele două căi de către Gehring (2), precum și dificultatea realizării unui dozaj mai exact. Echivalența în mM/kg a dozelor administrate este cuprinsă între 2,5 și 9,25 mM/kg. La loturile la care s-a asociat etanol și acetonă, administrarea acestora s-a făcut pe cale orală în soluție apoasă, în doză de 1/8 DL_{50}. Pentru aprecierea hepato-toxicității s-au determinat în ser : bilirubina totală și bilirubina directă (1), transaminaza glutamico-oxalacetică, transaminaza glutamico-piruvică (1) și colinesteraza (1). Animalele au fost sacrificate după 18 ore de la administrare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele obținute pentru toți parametrii urmăriți, la loturile cărora li s-au administrat solvenții organici halogenați și la loturile la care s-a asociat etanol sau acetonă, sînt prezentate în tabelul I și figurile 1—5. Din aceste date rezultă că solvenții cercetați, atît singuri, cît mai ales în asociere cu etanol și cu acetonă produc tulburări la nivelul ficatului, evidențiate prin modificările indicatorilor biochimici urmăriți. Astfel, se produce o creștere de peste cinci ori a bilirubinei totale și de peste zece ori a bilirubinei directe, în cazul tetraclorurii de carbon. Cloroformul produce o creștere a bilirubinei directe de peste patru ori. Acești doi indicatori au valori și mai crescute în cazul asocierii tetraclorurii de carbon cu etanol sau cu acetonă (de șase ori pentru bilirubina totală și de 14 ori pentru bilirubina directă). Creșterea bilirubinei denotă perturbări care pot evolua cu instalarea icterului toxic.

Valorile transaminazei glutamicooxalacetice sînt semnificativ crescute, atît la tetraclorura de carbon, cît și la cloroform ; de asemenea în cazul diclormetanului și dicloretanului, acest indicator are valori mai ridicate decît la martori. Prin asocierea tetraclorurii de carbon cu etanol sau cu acetonă, valorile sînt de aproape două ori mai mari decît pentru solventul singur, cu toate că etanolul și acetona, singure, nu modifică acest parametru. Diclormetanul și dicloretanul în asociere cu etanol și cu acetonă nu modifică semnificativ acest parametru.

Analizînd valorile transaminazei glutamicopiruvice se constată că acestea suferă cele mai pronunțate modificări, sub influența derivaților *halogenați* studiați. Luînd comparativ aceste valori la cei patru derivați

Tabelul I

Modificările indicatorilor biochimici specifici funcției hepatice, determinate de solvenți organici halogenați, sinergici și asociați cu etanol și acetonă

Loturile	Dozele administrate mM/kg	Bilirubina totală mg/100 ml	Bilirubina directă mg/100 ml	Bilirubina indirectă mg/100 ml	TGO mU/ml	TGP mU/ml	Colinesteraza U/ml
Martor	—	0,600	0,180	0,420	31,0	22,0	6,14
Etanol	38	0,665	0,506	0,159	29,3	19,6	5,30
Acetonă	21	0,735	0,629	0,105	30,5	25,0	
$CHCl_3$	3,5	0,899	0,873	0,026	67,0	79,0	
						$p < 0,001$	
CH_2Cl_2	2,5	0,797	0,756	0,041	50,0	65,0	5,28
CCl_4	7	3,209	1,151	1,094	97,3	165,0	4,80
		$p < 0,005$	$p < 0,005$		$p < 0,005$	$p < 0,005$	
$C_2H_4Cl_2$	9,25	0,638	0,435	0,203	50,0	76,0	4,97
$CHCl_3$ + Etanol	3,5 + 38	1,678	1,002	0,656	80,0	105,0	4,51
		$p < 0,005$	$p < 0,005$		$p < 0,005$	$p < 0,005$	
CH_2Cl_2 + Etanol	2,5 + 38	1,530	1,076	0,454	45	88,0	4,70
		$p < 0,005$	$p < 0,005$			$p < 0,005$	
CCl_4 + Etanol	7,0 + 38	3,508	2,154	1,354	150	282	3,85
		$p < 0,001$	$p < 0,001$		$p < 0,001$	$p < 0,001$	
$C_2H_4Cl_2$ + Etanol	9,25 + 38	1,015	1,001	0,014	37,3	87	4,35
$CHCl_3$ + Acetonă	3,5 + 21	2,576	1,312	1,264	78,0	100	4,60
		$p < 0,005$	$p < 0,005$		$p < 0,005$	$p < 0,005$	
CH_2Cl_2 + Acetonă	2,5 + 21	1,351	1,051	0,300	52	75	4,80
CCl_4 + Acetonă	7,0 + 21	3,802	2,663	1,139	140	385	4,21
		$p < 0,001$	$p < 0,001$		$p < 0,001$	$p < 0,001$	
$C_2H_4Cl_2$ + Acetonă	9,25 + 21	1,868	1,070	0,798	53	101	4,40
		$p < 0,005$				$p < 0,005$	

$CHCl_3$: cloroform ; CH_2Cl_2 : diclormetan ; CCl_4 : tetraclorură de carbon ; $C_2H_4Cl_2$: dicloretan.

administrați singuri, ordinea descrescîndă a toxicității este următoarea : $CCl_4 > CHCl_3 > C_2H_4Cl_2 > CH_2Cl_2$. Prin asociere cu acetonă, tetraclorura de carbon produce o creștere a valorii transaminazei glutamicopiruvice de peste două ori față de solventul singur și de peste 15 ori față de acetonă. În cazul asocierilor cu etanol, tetraclorura de carbon produce o creștere a valorii transaminazei de peste 13 ori, iar cloroformul de peste 5 ori.

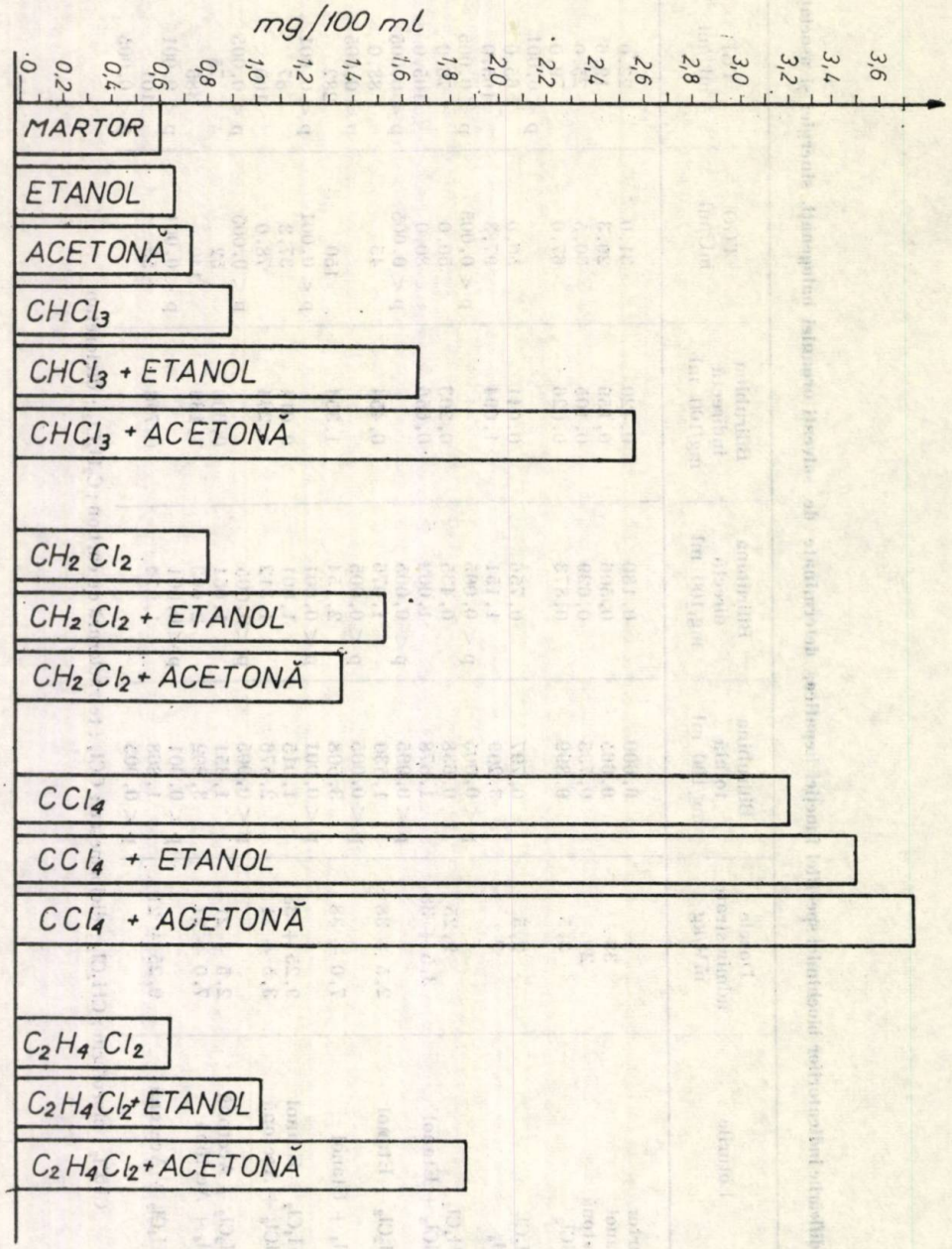


Fig. 1. — Bilirubina totală.

Important de semnalat şi în cazul acestui parametru este faptul că, în timp ce etanolul şi acetona singure nu produc modificări, prin asocierea lor cu cloroform, dar mai ales cu tetraclorură de carbon, se produce o creştere semnificativă a acţiunii toxice, cu mult superioară derivaţilor halogenaţi singuri. Aceste modificări ale transaminazelor evidenţiază instalarea unui sindrom fiziopatologic de hepatocitoliză şi necroză toxică a ficatului, efecte mai pronunţate în cazul asocierii tetra-

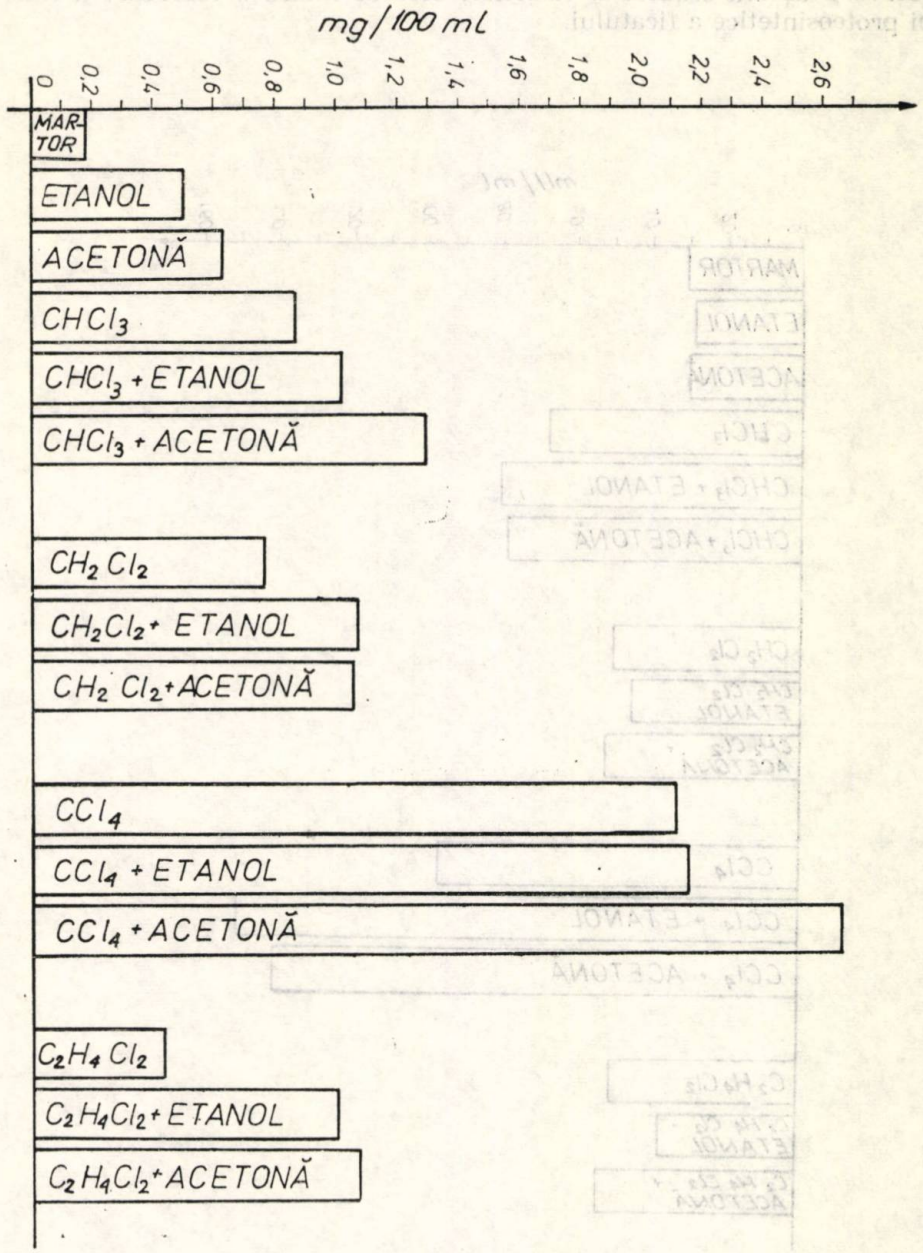


Fig. 2. — Bilirubina directă.

clorurii de carbon cu acetonă. Potențarea toxicității tetraclorurii de carbon și a cloroformului în asociere cu etanol și cu acetonă nu trebuie interpretate prin prisma unui sinergism de potențare, mecanismele de acțiune fiind mult mai profunde, probabil prin implicațiile de la nivelul proceselor metabolice.

În ceea ce privește colinesteraza serică, din rezultatele obținute se constată că aceasta nu este influențată semnificativ ; totuși, se poate observa o ușoară scădere a valorilor, ceea ce indică o tulburare a funcției proteosintetice a ficatului.

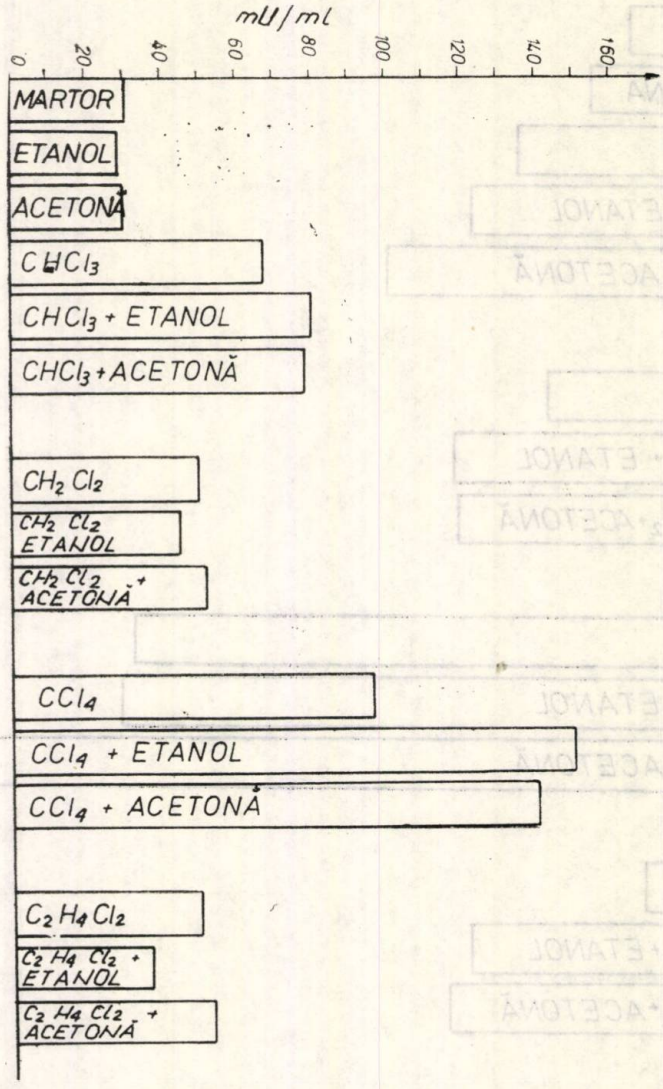


Fig. 3. — Transaminaza glutamicooxalacetică (TGO).

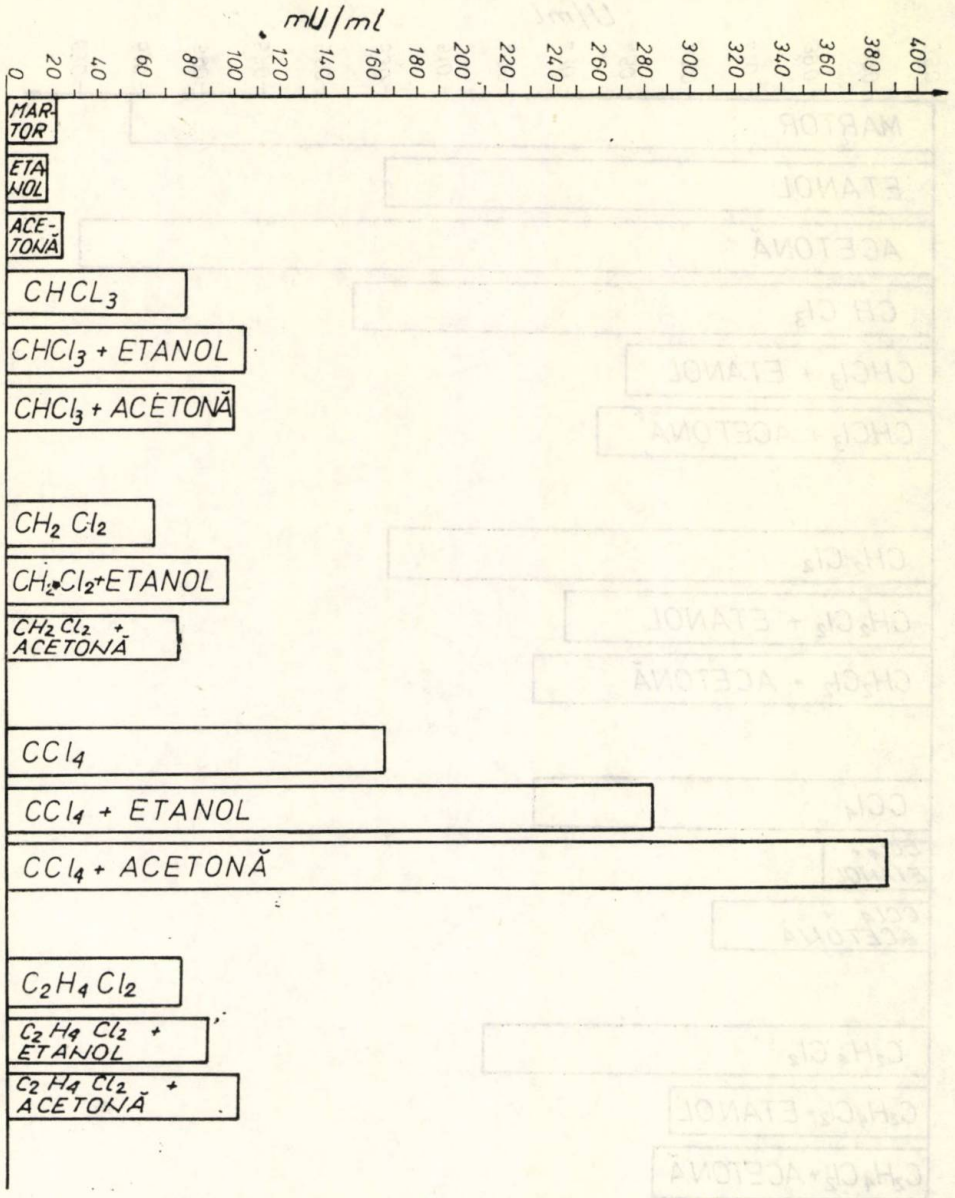


Fig. 4. — Transaminaza glutamicopiruvică (TGP).

CONCLUZII

Din rezultatele obținute se constată că solvenții organici halogenați, atît singuri, cît și în asociere cu etanol și cu acetonă produc tulburări la nivelul ficatului, evidențiate prin modificarea indicatorilor biochimici specifici funcției hepatice.

Urmărirea acțiunii hepatotoxice a solvenților organici halogenați prin intermediul acestor parametri biochimici oferă posibilitatea apre-

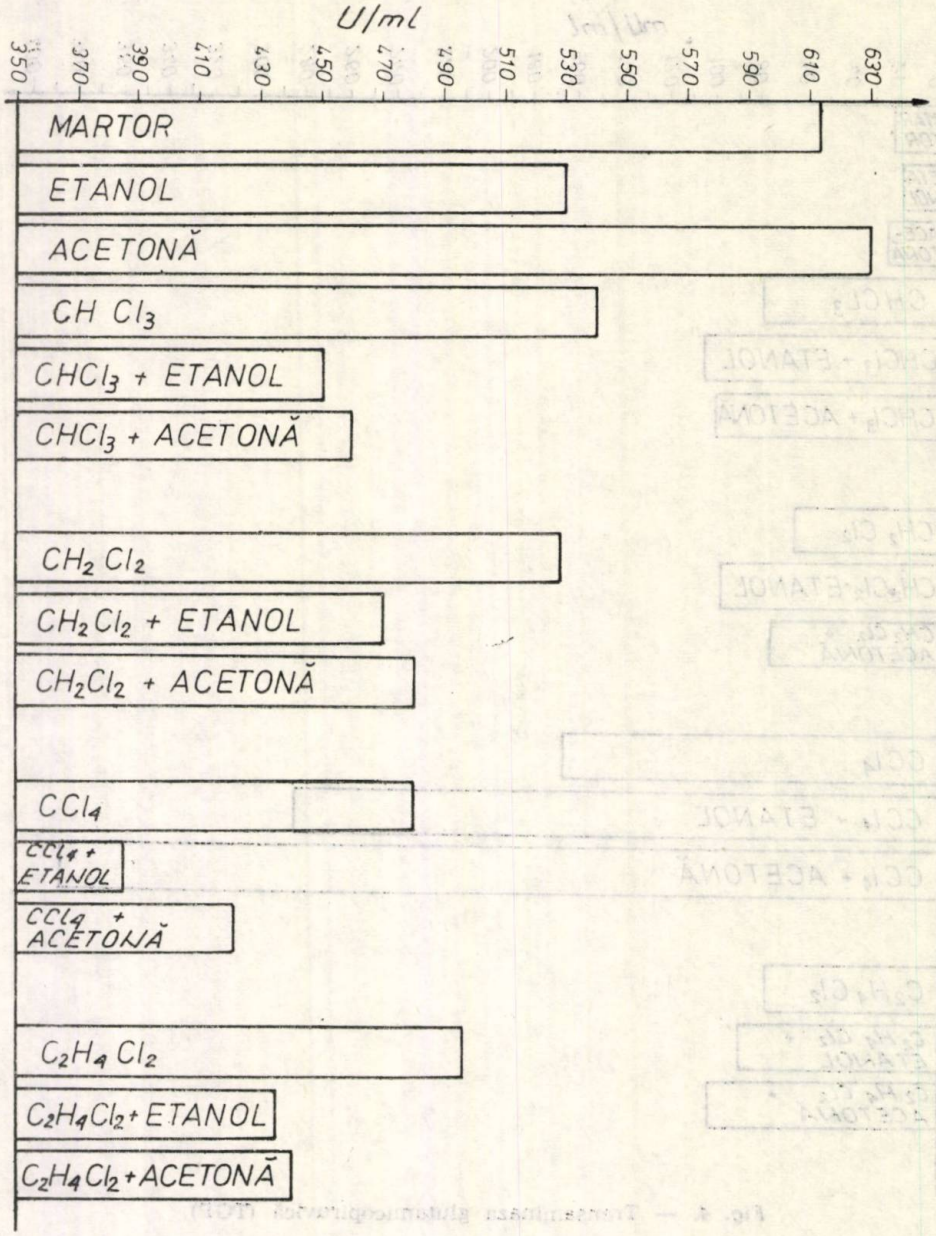


Fig. 5. — Colinesteraza serică.

cierii comparative a gravității efectelor produse, precum și a riscului expunerii la acești solvenți.

Riscul expunerii la solvenții organici halogenați, mai ales la tetraclorură de carbon și cloroform, crește considerabil în prezența etanolului sau acetonei. Potențarea hepatotoxicității în asocieri este, probabil, rezultatul unor interferențe în procesele metabolice de la nivelul ficatului.

BIBLIOGRAFIE

1. MANTA I., CUCUIANU M., BENGA G., HODÂRNĂU A. — Metode biochimice în laboratorul clinic, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, p. 169, 296, 309.
2. PLAA G. L. — *Environ. Hlth. Perspect.*, 1976, *15*, 39—46.
3. TRAIGER G. J., PLAA G. L. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1972, 183, 481.
4. * * * — O.M.S., OARC-V On the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Lyon, 1979, vol. 20, p. 371—449.

Articol intrat în redacție la 12.II.1984.

Indicele de clasificare : 616.36—02:615.778.3

SUMMARY

Letiția Popa, Lidia Popa, Maria Silaghi — TOXIC HEPATIC EFFECTS OF SOME ORGANIC HALOGEN SOLVENTS

The present paper reports on the results of comparative investigations concerning the toxic hepatic potential, in acute experiments in rats, of organic halogen solvents (dichlormethane, chloroform, carbon tetrachloride and dichlorethane) applied separately or associated with ethanol and acetone. Hepatotoxicity was assessed by biochemical indicators specific of the liver function.

The experimental results showed that halogen organic solvents both separate and in association with ethanol and acetone, produce disturbances in the liver, reflected by altered bilirubinemia and serum transaminase levels. These alterations suggest the onset of a pathophysiologic hepatocytolysis syndrome and toxic necrosis of the liver, effects more accentuated on association of carbon tetrachloride and of chloroform with ethanol and acetone.

РЕЗЮМЕ

Летиция Попа, Лидия Попа, Мария Силаги — ПЕЧЕНОЧНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ РЯДА ГАЛОИДИРОВАННЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Работа содержит результаты сравнительных исследований относительно токсического потенциала для печени, в эксперименте на крысах, ряда галоидированных органических растворителей (дихлорметан, хлороформ, четыреххлористый углерод и дихлорэтан), как таковых или в ассоциации с этанолом и ацетоном. Гепатотоксичность оценивалась при помощи биохимических показателей, специфичных для функции печени.

В результате эксперимента было констатировано, что галоидированные органические растворители, исследованные как таковые или в ассоциации с этанолом и ацетоном, вызывают нарушения на уровне печени, выявленные изменением билирубинемии и уровня серозных трансаминаз. Эти изменения свидетельствуют о наличии физиопатологического синдрома гепатоцитолиза и токсического некроза печени, намного более очевидном при ассоциации четыреххлористого углерода и хлороформа с этанолом и ацетоном.

RECENZIE

HAGERS HANDBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS (ed. a IV-a, Bd. VI, C)

(Manualul Hager de practică farmaceutică, ed. a IV-a, vol. VI, partea C), Springer Verlag, Berlin, 1979, 582 pp, 18 fig. 10 tabele)

Volumul VI, partea C, din manual cuprinde substanțe chimice și droguri în ordinea alfabetică de la T la Z. Denumirea substanțelor și a drogurilor este redată în nomenclatura latină sau prin denumirea chimică. Pentru substanțe chimice și medicamente sînt prezentate formulele lor structurale, formulele brute și greutățile moleculare. Pentru medicamentele incluse în anumite clase chimice sînt inserate denumirile, făcîndu-se trimiterea la volumul respectiv ; autorii manualului consideră că în acest fel este respectată ordinea alfabetică, ușurîndu-se în același timp găsirea subiectului asupra căruia cititorul este interesat.

Pentru medicamentele prevăzute în farmacopei sau de uz curent în farmacie sînt indicate proprietățile fizico-chimice, reacțiile de identitate, puritatea cerută, determinarea cantitativă, modul de conservare ; de asemenea, sînt prezentate indicațiile terapeutice ale produsului.

Pentru unele substanțe, folosite drept componente ale unor preparate farmaceutice, sînt redate formulele chimice structurale, nomenclatura chimică și întrebuințările.

Drogurile cuprinse în manual, sînt descrise fiecare în parte ; de asemenea, sînt prezentate : planta furnizoare, locul de origine și de cultură, principiile active (conținutul total procentual în drog sau pentru fiecare produs în parte), formulele structurale ale acestora, după caz, recunoașterea microscopică a structurii specifice, unele determinări cantitative, acțiunea și indicațiile majore terapeutice. Sînt menționate și specii ale genurilor drogurilor cuprinse în manual.

Pînă în prezent, din acest mare manual de largă utilitate, au apărut următoarele volume : I (partea generală, Substanțe active ; 1967) ; II (Substanțe aranjate pe grupe și clase chimice și droguri, A-Al ; 1969) ; III (Am-Ch ; 1972) ; IV (Ci-G ; 1973) ; V (H-M ; 1976) ; N-Q ; 1977) ; VI B (R-S ; 1979) VI C (T-Z ; 1979); VII A (Forme farmaceutice și materiale auxiliare, Cap. Forme farmaceutice ; 1971) ; VII B (Materiale auxiliare ; 1977); Indexul pentru volumele I—III și VII A (1973).

Volumul VIII, care este în pregătire, va cuprinde tabla generală de materii.

Manualul, prin conținutul său științific, prin calitatea expunerii, ca și ținînd seamă de contribuția multor specialiști, reprezintă o lucrare de bază pentru practica farmaceutică, institute de cercetare, de control al produselor și preparatelor utilizate în farmacie și terapeutică, avînd de asemenea o deosebită utilitate în scopuri didactice.

I. Popa

Studiul farmacobotanic comparativ al speciilor Echinacea angustifolia Moench şi E. purpurea (L) Moench

Nota II. Morfologie şi anatomie

Viorica Hodişan, M. Tămaş

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT

Din studiul morfoanatomic al speciilor Echinacea angustifolia şi E. purpurea — *fam.* Asteraceae — *plante valoroase pentru terapie, pe lîngă asemănări, rezultă o serie de diferenţe calitative. În morfologie, acestea sînt concretizate prin talia plantelor, forma rădăcinilor secundare, a frunzelor, culoarea inflorescenţei, forma, numărul şi dimensiunea perilor tectori.*

Anatomic, din analiza la microscop a secţiunilor transversale prin organele vegetative ale plantelor din cele două specii, se evidenţiază drept caractere comune prezenţa unor canale secretoare, a unor sclerite şi celule parenchimatice cu conţinut în mucilagii. Canalele secretoare sînt mai frecvente în rădăcinile de la Echinacea angustifolia *iar scleritele în cea de* E. purpurea, *unde sînt grupate. Frunza la* E. angustifolia *prezintă o structură ecvifacială, iar la* E. purpurea, *bifacială.*

Plante medicinale

Speciile genului *Echinacea* — fam. *Asteraceae* —, mai ales *Echinacea angustifolia* Moench si *E. purpurea* (L) Moench, de origine nord-americană, sînt plante medicinale cu tradiţie în unele ţări avînd proprietăţi cicatrizante, antiinflamatorii, de creştere a rezistenţei organismului faţă de infecţii bacteriene şi virale (1, 2, 5, 6, 10, 12). *Echinacea* intră în compoziţia unor medicamente indicate în afecţiuni urogenitale, dermatologice şi cu actiune profilactică în gripe şi răceli si constituie materia primă pentru obţinerea de tincturi homeopate în S.U.A. şi în R. F. Germania (13, 14).

Dat fiind faptul că în ţara noastră aceste specii nu au fost cunoscute pînă în prezent ca plante medicinale si mai ales datorită proprietăţilor terapeutice deosebite de care dispunem, începînd din anul 1981, în colaborare cu Institutul Agronomic „Dr. P. Groza" din Cluj-Napoca, ne-a preocupat introducerea lor în cultură şi cercetarea farmacobotanică. Menţionăm că *E. purpurea* în ţara noastră se cultivă sporadic în scopul ornamental, fiind, de asemenea, prezentă în sectorul Sistematic din Grădina Botanică din Cluj-Napoca.

Am găsit necesară cercetarea morfologiei si anatomiei acestor două specii, comparativ, întrucît produsul medicinal adesea se confundă cu

alte specii ale genului *Echinacea*, ori se falsifică cu alte specii (de exemplu, *Parthenium integrifolium* (2).

Deşi literatura de specialitate menţionează aceste confuzii şi *Echinacea* este citată în Kewslide collection (7), nu s-a făcut pînă în prezent o caracterizare morfoanatomică distinctivă a lor.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au utilizat plante cultivate la Institutul Agronomic „Dr. P. Groza" din Cluj-Napoca, de la care s-au recoltat organele studiate în timpul înfloririi. Materialul vegetal s-a conservat în alcool de 70°.

Pentru descrierea anatomiei s-au folosit preparate fixe, efectuate după tehnica histologică clasică (3, 4, 8). În scopul diferenţierii ţesuturilor, preparatele au fost colorate cu reactiv genevez (8) şi cu albastru de toluidină (11). Ţesuturile din schemele anatomice au fost marcate cu semnele convenţionale utilizate de Metcalfe şi Chalk (7).

MORFOLOGIE

Echinacea angustifolia Moench, sin. *E. sanguinea* Nutt şi *Brauneria angustifolia* (DC) Heller.

Numele de *Echinacea* provine de la grecescul *echinos* = arici şi se referă la fructul ţepos (6); *angustifolia* indică specie cu frunze înguste (6).

Planta perenă, cu aspect de tufă, cu înălţimea pînă la 120—140 cm. Rădăcina are ramurile împletite şi vîrfurile răsucite, fiind de circa 10—15 cm în lungime şi de 0,5—1 cm în zona mediană în grosime ; la exterior este acoperită de un suber roşu-brun. Tulpina, ramificată de la bază în 8—10 ramuri cilindrice, brăzdate de şanţuri longitudinale superficiale, este maculată de puncte vişinii. Frunzele sînt liniar lanceolate, la bază atenuate într-un peţiol lung, cu limbul de 10—15 cm în lungime şi 3—6 cm în lăţime, pe dos cu trei nervuri arcuate. Florile sînt grupate în antodii ovoidale, ţepoase la uscare, prevăzute la bază de foliole involucrale dispuse pe două rînduri. Inflorescenţa este formată din flori tubuloase, de culoare galbenă-portocalie la interior şi din flori ligulate roz-violacee la exterior, cu ligulă 3 — dinţată. Întreaga plantă este acoperită de numeroşi peri tectori, formaţi din 2—5 celule, aspri, lungi de 1,8—2 mm, cu baza umflată şi cu vîrful ascuţit. Prezenţa lor imprimă plantei rigiditate (fig. 1).

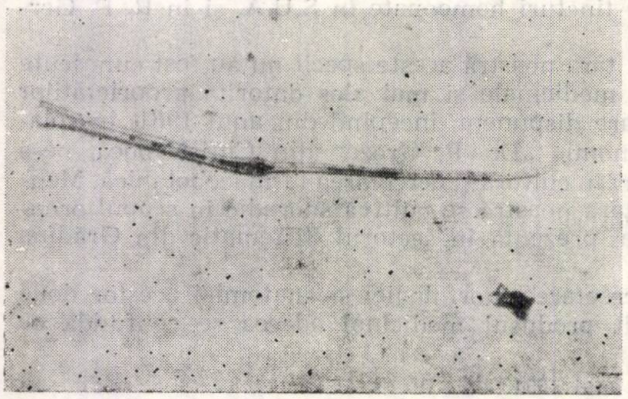


Fig. 1. — Peri tectori la *Echinacea angustifolia.*

E. purpurea (L) Moench sin. *Brauneria purpurea* (L) Britt şi *Rudbechia purpurea L.*

De asemenea, este o tufă de talie mai mică decît precedenta avînd circa 80—100 cm înălţime. Tulpinile au baza şi vîrfurile roşiatice iar frunzele sînt oval-lanceolate 5-nervate, cele bazale lung peţiolate, spre vîrf sesile sau scurte peţiolate. Antodiile sînt lăţite, cu involucrul format din trei rînduri de foliole. Ligulele sînt de culoare roşie intensă, mai închise decît la *E. angustifolia.* Perii tectori sînt mult mai scurţi, de circa 0,25—0,30 mm şi rari (fig. 2).

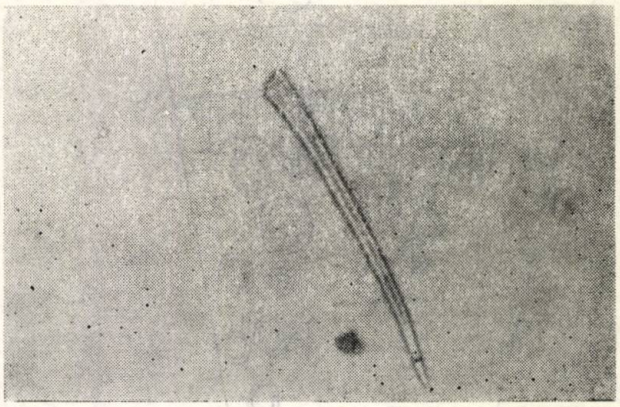


Fig. 2. — Peri tectori la *Echinacea purpurea.*

ANATOMIE

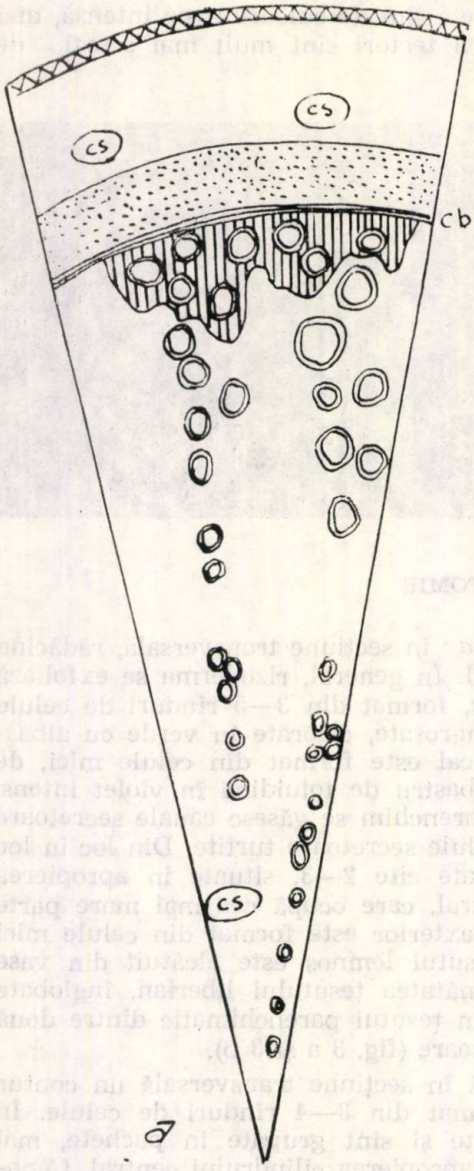
Echinacea angustifolia. Rădăcina : în secţiune transversală, rădăcina secundară are un contur rotund-oval. În general, rizoderma se exfoliază iar rolul ei este îndeplinit de suber, format din 3—5 rînduri de celule turtite tangenţial, cu membranele îngroşate, colorate în verde cu albastru de toluidină. Parenchimul cortical este format din celule mici, de formă rotundă-ovală, colorate cu albastru de toluidină în violet intens, datorită prezenţei mucilagiilor. În parenchim se găsesc canale secretoare mari, de formă ovală, tapetate cu celule secretoare turtite. Din loc în loc se găsesc sclerite izolate, rar grupate cîte 2—3, situate în apropierea cilindrului central. În cilindrul central, care ocupă cea mai mare parte din secţiune, ţesutul liberian de la exterior este format din celule mici şi este redus în dimensiuni, iar ţesutul lemnos este alcătuit din vase mari, cu contur hexagonal, în vecinătatea ţesutului liberian, înglobate în parenchim lemnos. De notat că în ţesutul parenchimatic dintre două fascicule se găsesc 1—2 canale secretoare (fig. 3 a şi 3 b).

E. purpurea. Rădăcina prezintă în secţiune transversală un contur în general circular, cu suberul format din 3—4 rînduri de celule. În scoarţă, scleritele sînt mai frecvente şi sînt grupate în pachete, mai rar sînt izolate, dispuse mai ales în apropierea cilindrului central. Canalele secretoare sînt mai puţine, mai mult de formă circulară şi mai mici decît la *E. angustifolia.* În scoarţă cît şi în măduvă se găsesc celule izolate cu mucilagii (fig. 4 a şi b).

Tulpina, la ambele specii, prezintă în secţiune transversală un contur circular costat, cu 8—9 coaste. Epiderma este unistrată iar scoarţa reprezintă o zonă îngustă, formată din celule mici, unele cu conţinut

mucilaginos. Canalele secretoare sînt rare, fiind de aceeaşi formă ca şi la rădăcină (fig. 5 a şi 5 b).

Peţiolul este de formă triunghiulară în ambele cazuri, cu extremităţile rotunjite şi marginea uşor costată, la exterior cu o epidermă



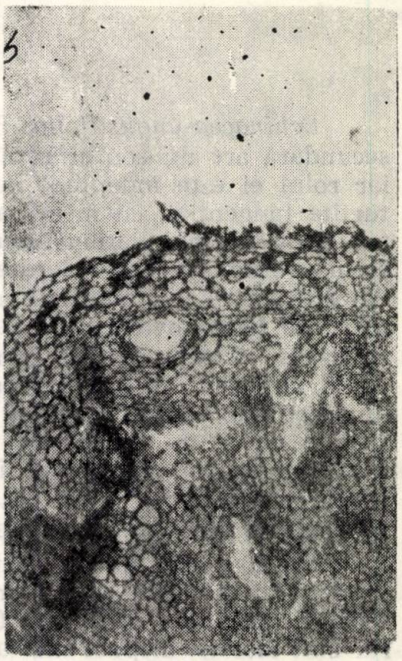


Fig. 3—a. — Secţiune transversală prin rădăcina secundară de *Echinacea angustifolia* (schemă). *b* — Idem : detaliu cu un canal secretor.

formată din celule inegale. În parenchim se află 3 fascicule liberolemnoase mai mari, în alternanţă cu fascicule mai mici. De remarcat şi aici prezenţa mucilagiilor în celulele parenchimului şi a unor arcuri dez-

voltate de sclerenchim în dreptul lemnului și a liberului din fascicule (fig. 6 a și b).

Frunza la *E. angustifolia* prezintă o structură excifacială, avînd mezofilul format din 1—2 rînduri de celule dispuse în palisadă, sub cele două epiderme. Între acestea se găsește țesut lacunos, redus la

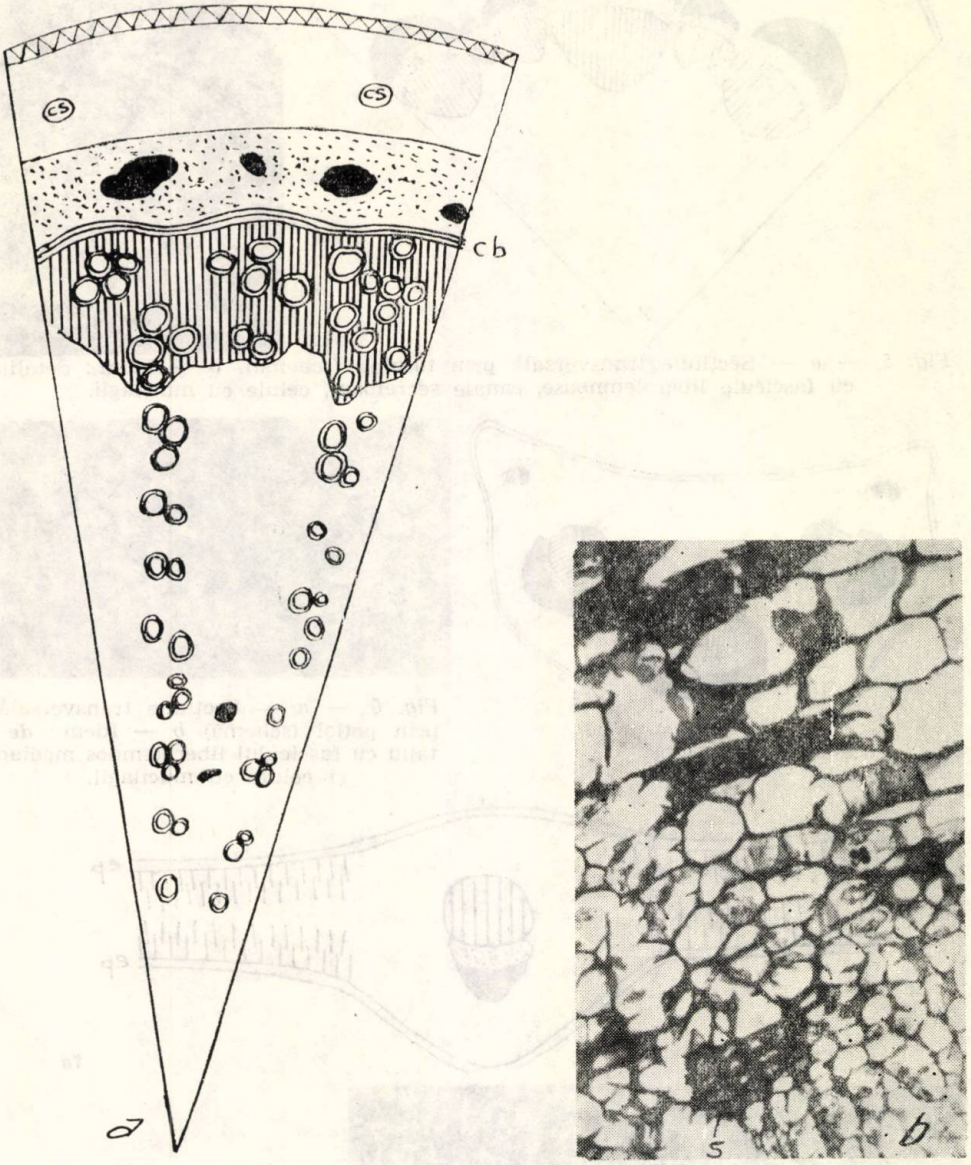


Fig. 4. — a — Secțiune transversală prin rădăcina secundară de *Echinacea purpurea* (schemă). *b* — Idem : detaliu cu sclerite grupate.

cîteva celule ovale. În fasciculele liberolemnoase din nervuri sînt bine reprezentate vasele lemnoase și sclerenchimul din dreptul liberului. Cele două epiderme sînt acoperite de numeroși peri tectori, descriși anterior (fig. 7 a și 7 b).

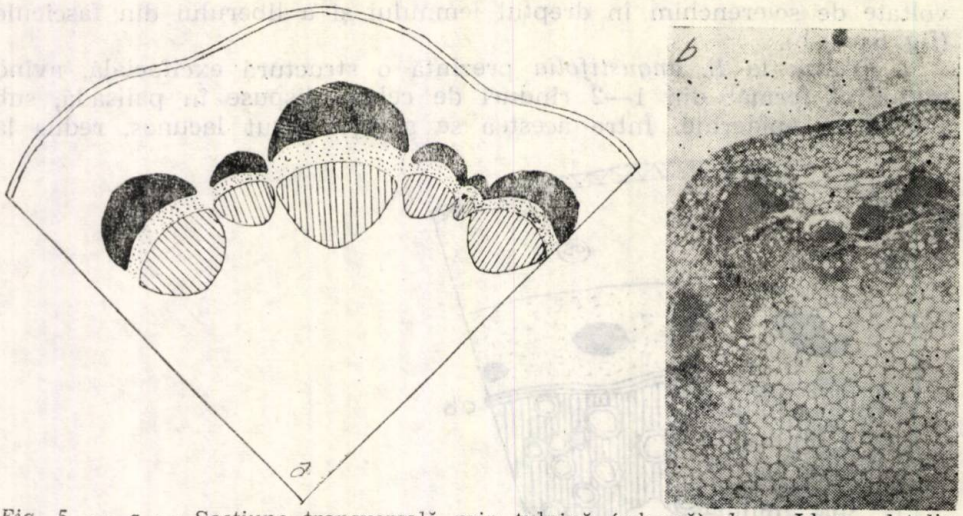


Fig. 5. — *a* — Secțiune transversală prin tulpină (schemă). *b* — Idem : detaliu cu fascicule liberolemnoase, canale secretoare, celule cu mucilagii.

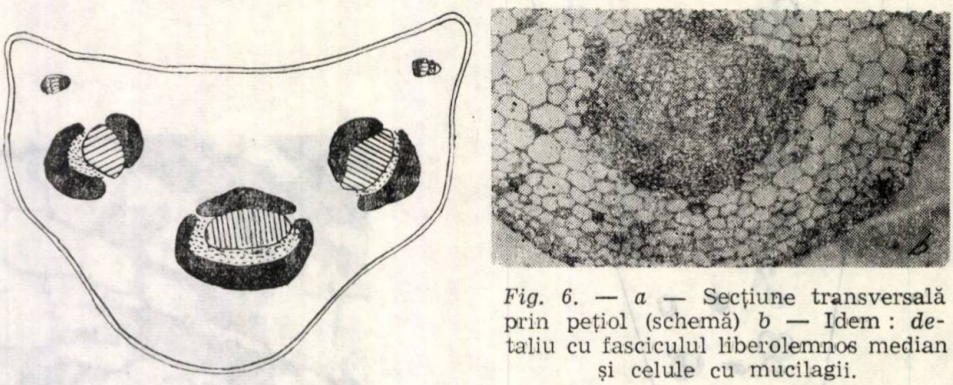
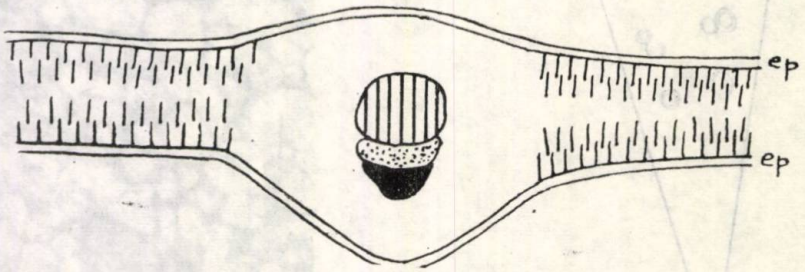
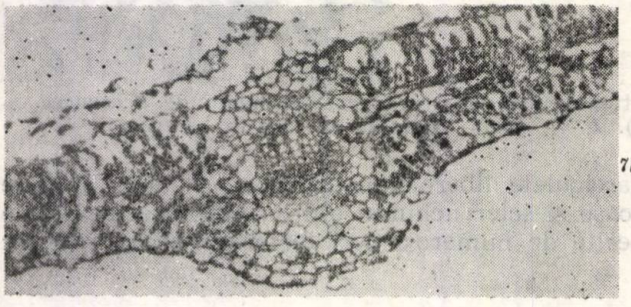


Fig. 6. — *a* — Secțiune transversală prin pețiol (schemă) *b* — Idem : detaliu cu fasciculul liberolemnos median și celule cu mucilagii.



7a



7b

Fig. 7. — *a* — Secțiune transversală prin frunză de *Echinacea angustifolia* (schemă).

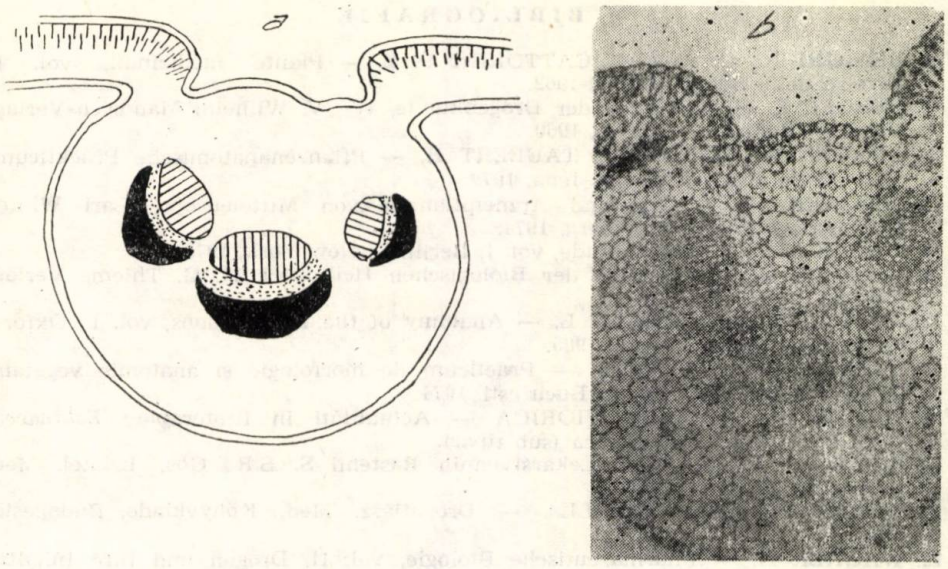


Fig. 8. — a — Secțiune transversală prin frunza de *E. purpurea* (schemă), *b* — Idem, detaliu

Frunza de la *E. purpurea* diferă în secțiune transversală de cea de *E. angustifolia*, avînd o structură bifacială și un contur deosebit, în sensul că în dreptul nervurilor, în special al nervurii mediane, conturul ei este mult pronunțat spre partea inferioară și fasciculele liberolemnoase sînt mai mari. Perii sînt rari și se găsesc dispuși pe nervuri (fig. 8 a și b).

BIBLIOGRAFIE

1. BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P. E. — Piante medicinali, vol. I, Inverni della Beffa, Milano, 1962.
2. BERGER F. — Handbuch der Drogenkunde, vol. V, Wilhelm Maudrich-Verlag, Viena — Bonn — Berna —, 1960.
3. BRAUNE W., LAMAN A., TAUBERT H. — Pflanzenanatomische Prackticum, Veb Gustav Fischer-Verlag, Jena, 1979.
4. GESSNER O. — Gift und Arzneipflanzen von Mitteleuropa, Carl Winter Universitatsverlag, Heidelberg, 1974.
5. HOPPE A. H. — Drogenkunde, vol. I, Berlin — New York, 1975.
6. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, II, G. Thieme Verlag, Leipzig, 1939.
7. METCALFE C. R., CHALK L. — Anatomy of the Dicotyledons, vol. I., Oxford University, Oress, Londra, 1965.
8. TARNAVSCHI I. şi colab. — Practicum de morfologie şi anatomie vegetală, Tipografia Universitară din Bucureşti, 1974.
9. TAMAŞ M., HODIŞAN VIORICA — Actualităţi în fitoterapie : *Echinacea*. Nota I, Practica farmaceutică (sub tipar).
10. TITIN N. V. — Atlas Lekarstvennîh Rastenii S.S.S.R., Gos. Izdatel. Med. Literaturî, Moscova, 1962.
11. VERZARNE PETRI GIZELLA — Drogatlasz, Med. Könyvkiado, Budapesta, 1979.
12. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, vol. II. Drogen und Ihre Inhaltsstoffe, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart — New-York, 1980.
13. * * * — Rote Liste, Ed. Cantor Aulendorf & Württ, Frankfurt, 1981.
14. * ** — Homeopatische Arzneibuch. 1. Deutsche Apoth., Govi-Verlag GMbH, Stuttgart, Frankfurt, 1981.

Articol intrat în redacţie la : 2.IV.1984.

Indicele de clasificare : 615.32 Echinacea

SUMMARY

Viorica Hodişan, M. Tămaş — COMPARATIVE PHARMACOBOTANICAL STUDY OF THE ECHINACEA ANGUSTIFOLIA MOENCH AND E. PURPUREAE (L) MOMENCH SPECIES, NOTE II. MORPHOLOGY AND ANATOMY

The morphoanatomic study of *E. angustifolia and E. purpureae* species of the *Asteraceae* family, therapeutical plants, showed similitudes but also certain qualitative differences. The morphological differences were observed in the size of the plants, the shape of the secondary roots and leaves, the colour of the inflorescence, the shape, number and size of the tectorial hairs.

Anatomic microscopic analysis of the cross sections through the vegetative organs of the plants of the two species revealed as common characteristics the presence of secreting canals, scleritis and parenchymatous cells containing mucilage. The secreting canals were more numerous in *E. angustifolia* roots and scleritis in the *E. purpureae* roots where they are grouped together. The leaves of *E. angustifolia* present an equifacial structure and of *E. purpureae* bifacial.

РЕЗЮМЕ

Виорика Ходишан, М. Тэмаш — ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВИДОВ *ECHINACEA ANGUSTIFOLIA MOENCH* и *E. PURPUREA (L) MOENCH*. ЗАМЕТКА II. МОРФОЛОГИЯ И АНАТОМИЯ

Из морфоанатомического изучения видов *Echinacea angustifolia* и *E. purpurea* — семья *Asteraceae* — ценных растений для терапии, помимо сходных черт явствуют и некоторые качественные различия. В морфологии они конкретизируются в высоте растений, форме корней, листьев, цвете соцветия, форме, числе и размерах ворсинок.

Анатомически, анализ на микроскопе поперечного сечения вегетативных органов растений двух видов выявил наличие у обоих видов секреторных каналов, склеритов и паренхиматических клеток с содержанием слизи. Секреторные каналы чаще встречаются в корнях *Echinacea augustifolia*, а склериты — в корнях *E. purpurea*, где сгруппированы. Лист *E. angustifolia* характеризуется эквилицевой структурой, а *E. purpurea* — двулицевой.

Înlocuirea tensidului din import cu un emulgator semisintetic indigen în unguentul „Cutaden"

Aneta Verbuță, Mariana Voitcu, Iuliana Giurgea
Facultatea de Farmacie, I.M.F. Iași

Au fost luate în studiu posibilitățile de înlocuire a lanolinei, agentul emulsiv al unguentului industrializat de Întreprinderea de Antibiotice Iași sub denumirea de „Cutaden", printr-o gliceridă interesterificată indigenă, pentru o nouă valorificare economică.

În prima etapă, cercetarea noastră a urmărit integrarea emulgatorului indigen în sistemul gelic unguentiform de bază al unguentului „Cutaden" ; apoi, au fost analizate calitățile unguentului „Cutaden" formula veche, comparativ cu formula care a utilizat emulgatorul propus de noi.

MATERIAL ȘI METODĂ

Emulgatorul gliceridic luat în studiu a fost caracterizat fizico-chimic, are o normă internă (1) și aprecieri privind compatibilitatea fizică cu diverși excipienți utilizați în tehnologia unguentelor și a supozitoarelor (2), pe care-l notăm convențional E.G.s.

Ținînd seama de scopul urmărit, am cercetat baza de unguent cu lanolină și cea cu emulgatorul gliceridic, precum și unguentul preparat după formula veche și cel preparat cu emulgatorul gliceridic (formulele din tabelul I).

Tabelul I

Bazele de unguent și unguentele cercetate privind integrarea E.G.s.

Ingredientul	Formula în grame			
	1	2	3	4
Lanolină	40	—	40	—
Vaselină	31,48	51,48	31,48	51,49
E.G.s.	—	20	—	20
Apă distilată	5,68	5,68	5,68	5,68
Ihtiol	—	—	1,5	1,5
Oxid de zinc	—	—	15	15
Oxid de titan	—	—	6	6
Borax	—	—	0,10	0,10
Extract de *Hamamelis*	—	—	0,128	0,128

Legendă : 1 — baza veche a unguentului „Cutaden" ; 2 — baza nouă a unguentului „Cutaden" ; 3 — unguentul nou „Cutaden" ; 4— unguentul vechi „Cutaden".

La formulele 1—4, conform tabelului I s-au determinat : pH, indicele de extensibilitate, omogenitatea și curbele de curgere, ultima fiind o metodă modernă de apreciere a reologiei unguentelor (3—5), cu implicații în elucidarea integrării elementelor de bază în structură gelică a sistemului (6).

Indicele de extensibilitate a fost determinat după indicațiile J.M. a Sunne (7,8). Dispozitivul utilizat l-am reprodus după indicațiile lui A Del Pozo și Sunne (9). Proba de unguent a fost dezaerată, iar calculul suprafeței elipsoide ocupată de unguent s-a făcut după indicațiile lui Cerezo (8). S-au determinat suprafețele medii de extensie la 20°C și 25°C, exprimate prin indicele x, media a două determinări.

La unguente s-a analizat omogenitatea la microscop și repartiția, forma și mărimea particulelor substanței active la conimetru cu instalație de proiecție Zeiss Jena. Proba s-a etalat în strat subțire pe placa de sticlă a aparatului. Fasciculul luminos emis la lampa aparatului, care trece printr-un sistem de oglinzi și lentile, proiectează de pe placa de sticlă imaginea particulelor pe un plan orizontal, care se poate desena pe o hîrtie transparentă, aplicată pe placă. La determinarea dimensiunii reale a particulelor se ține seama de faptul că puterea de mărire a aparatului este de 500 ori.

Pentru aprecierea reovîscozității s-a determinat tensiunea tangențială, care acționează, în masa bazei. Aceasta se notează cu rdyn/cm^2). Față de aceasta s-au urmărit valorile căderii de forfecare și viteză de deformare, care indică mărimea vitezei de cădere a cilindrului în masa unguentului și se notează Dr (s^{-1}). Prin corelarea acestor doi parametri s-au obținut curbele de curgere caracteristice sistemelor gelice unguentiforme. Înregistrările s-au făcut la vîscozimetrul rotațional „Rheotest" tip R. V. (R.D.G.). Determinările s-au făcut la 25°C, prin termostarea probelor. Cilindrul optim de înregistrare a fost S_3, atît la baza de unguent și unguentul „Cutaden" cu formulare veche, cît și la baza de unguent și unguentul „Cutaden" în formularea nouă, care utilizează E. G. s. De asemenea, la toate probele s-a pretat domeniul I de înregistrare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Prezentăm în tabelul II valorile de pH ale probelor cercetate :

Din tabelul II se constată că pH imprimat vaselinei de către emulgătorul gliceridic este mai mare cu aproximativ o unitate, față de cel imprimat de lanolină. În cazul unguentelor, diferențierile nu sînt notabile, încadrîndu-se în limitele prevăzute de Farmacopeea Română ediția a IX-a (10).

La analiza microscopică și conimetrică a unguentelor tip „Cutaden", se observă un aspect de ansamblu uniform în masa ambelor unguente. La formula veche, oxidul de zinc și oxidul de titan se asociază în

Tabelul II

pH-ul bazelor de unguent și al unguentelor de tip „Cutaden"

Formula conform tabelului 1	1	2	3	4
pH	6,85	7,82	7,51	7,65

conglomerate cu aproximativ aceeaşi formă şi cu dimensiuni apropiate (10—30 μm), uniform repartizate în masa unguentului. Formula preparată cu emulgător gliceridic are particulele substanţei active repartizate în mod detaşat.

Analiza extensibilităţii formulelor 1—4 din tabelul I poate fi urmărită în tabelul III.

Tabelul III

Indicii de extensibilitate la 20°C şi 25°C ale unguentelor tip „Cutaden" şi ale bazelor respective

Formula conform tabelul I	Ie_1 (mm)			Ie_2 (mm)		
	a	b	x	a	b	x
1	256	256	256	275	289	281
2	90	81	85	100	100	100
3	289	306	297,5	370,5	306,25	338
4	110	100	105	132	105	118,5

Legenda: Ie_1 = indicele de extensibilitate la 20°C
a, b = indicele de extensibilitate la cele două probe ale fiecărui unguent
x = indicele de extensibilitate medie
Ie_2 = indicele de extensibilitate la 25°C.

Din tabelul III se constată că indicele de extensibilitate scade semnificativ la înlocuirea lanolinei prin E.G.s., fapt pe care-l atribuim unei interacţiuni fizice a oxidului de zinc şi oxidului de titan, cu E.G.s. Creşterile înregistrate la 25°C lasă să se întrevadă extensibilitate satisfăcătoare la 37°C şi, deci, o etalare corespunzătoare pe pielea iritată sau lezată.

Din analiza reprezentării grafice a curbelor de curgere (fig. 1—4) se apreciază că bazele de unguent; atît cea preparată cu 40% lanolină, cît şi cea cu 20% E.G.s. — ca atare sau în asociere cu oxidul de zinc, oxidul de titan, ihtiol, borax şi extract de *Hamamelis* — aparţin corpurilor real vîscoase, cu o tixotropie marcată. La unguentul nou se observă o scădere sensibilă a vîscozităţii.

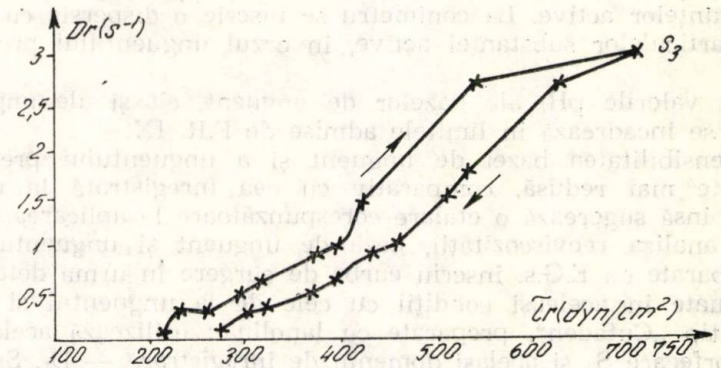


Fig. 1. — Reograma bazei de unguent a unguentului „Cutaden" vechi.

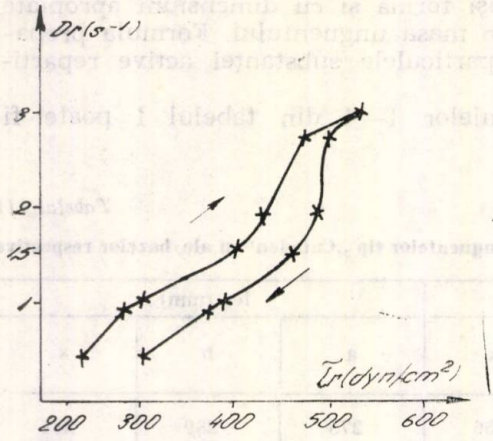


Fig. 2. — Reograma bazei de unguent a unguentului „Cutaden" nou.

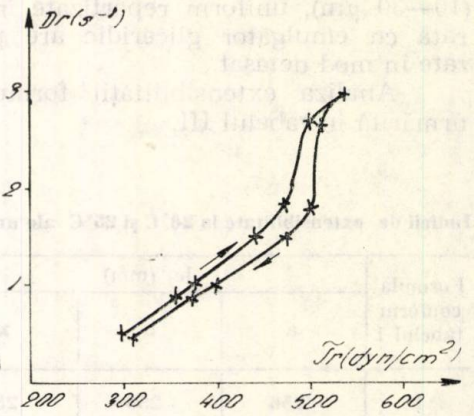


Fig. 3. — Reograma unguentului nou „Cutaden".

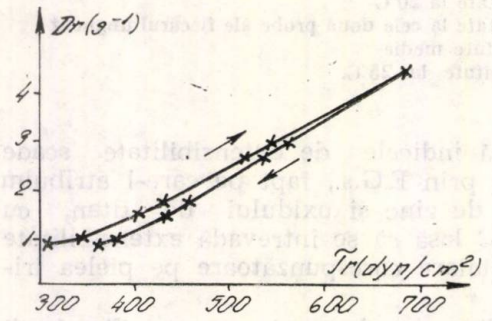


Fig. 4. — Reograma unguentului vechi „Cutaden".

CONCLUZII

Din analiza microscopică a unguentelor „Cutaden", indiferent de natura tensidului (lanolină sau E.G.s.), se constată omogenitatea dispersiei substanțelor active. La conimetru se înscrie o dispersie cu detașare netă a particulelor substanței active, în cazul unguentului preparat cu E.G.s.

Atît valorile pH, ale bazelor de unguent, cît și ale unguentelor cercetate se încadrează în limitele admise de F.R. IX.

Extensibilitatea bazei de unguent și a unguentului preparat cu E.G.s. este mai redusă, comparativ cu cea înregistrată la utilizarea lanolinei, însă sugerează o etalare corespunzătoare la aplicarea cutanată.

La analiza reovîscozității, baza de unguent și unguentul „Cutaden" preparate cu E.G.s. înscriu curbe de curgere în urma determinărilor efectuate în aceleași condiții cu cele de la unguentul și baza de unguent tip „Cutaden", preparate cu lanolină ; utilizează același cilindru de forfecare S_3 și același domeniu de înregistrare — D_1. Se semnalează o reducere ușoară a vîscozității în cazul unguentului preparat cu E.G.s., față de cel preparat cu lanolină.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Norma internă 1 304—77, Centrala Uleiurilor, Bucureşti.
2. VERBUŢĂ ANETA — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1976.
3. ERÖS I. — *Sci. Pharm.*, 1970, 38, 173.
4. GSTIRNER F. — *Indian J. Pharm.*, 1970, 32, 72—76.
5. KEDWESSY G. — *Sci. Pharm.*, 1964, 37, 2—8.
6. HUTENRAUCH R. — *Pharmazie*, 1970, 25, 169—187.
7. SUNNE J. M. a — Extras Internationaler Kongres der Pharmazeutischen Wissenschaften, Munster, 2—14. IX.1963.
8. CEREZO A., SUNNE J.M.a. — *Ars. Pharm.*, 1969, 10, 184—217.
9. A. DEL POZO, SUNNE J. M. a — *Galenica Acta*, 1965, 8, 7—11.
10. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a 1976, Bucureşti.

Articol intrat în redacţie la 18.IV.1984

Indicele de clasificare : 615.415.7—012

RECENZIE

HISTOIRE ET RENOUVEAU DES PLANTES MEDICINALES
(Istoria și reconsiderarea plantelor medicinale)

Pierre Delaveau

Edit. Sciences d'aujourd'hui, Albin Michel, Paris, 1983

Profesorul Delaveau, titularul catedrei de Farmacognozie de la Facultatea de Științe Farmaceutice și Biologice din Paris, în ultimele două decenii a abordat cu succes numeroase cercetări experimentale, cu scopul de a fundamenta valoarea terapeutică a unor specii de plante folosite de medicina tradițională a diverselor popoare.

Rezultatele acestor studii, ca și documentația extrem de bogată, variată, judicios selecționată și interpretată au dat posibilitatea autorului acestei cărți — care inserează peste 350 de pagini — să realizeze o lucrare unică în felul ei, valoroasă și atrăgătoare. Sînt trecute în revistă, în mod critic, marile etape ale evoluției folosirii plantelor medicinale, începînd cu preistoria fitoterapiei și sfîrșind cu fitoterapia actuală.

În expunerea lucrării, autorul a demonstrat în mod convingător că evoluția fitoterapiei este intim legată de istoria umanității și că ea a îmbogățit progresiv mijloacele de vindecare și a stimulat extraordinara dezvoltare a chimiei terapeutice.

De asemenea, autorul a căutat să stabilească în ce măsură cunoașterea virtuților terapeutice ale plantelor tradiționale a influențat concepțiile medicale din antichitate și din Evul Mediu și de care sînt legate numele lui Esculap, Hipocrat, Dioscoride, Galenus, Paracelsus etc.

Numeroase citate dovedesc faptul că virtuțile plantelor medicinale au influențat atît pe unii filozofi, cît și pe numeroși poeți.

Pentru a îmbrățișa aceste aspecte și a le reda cît mai explicit, lucrarea a fost repartizată în 4 părți, fiecare cuprinzînd numeroase capitole și subcapitole, în care sînt prezentate sistematic problemele fundamentale care definesc caracteristicile și implicațiile fiecărei etape.

Plecînd de la faptul că, în ultimele trei decenii, se asistă la o reconsiderare binemeritată a fitoterapiei, Delaveau subliniază că „este timpul, totuși, să se îndepărteze credința falsă după care întrebuințarea plantelor medicinale concurează cu farmacologia și terapeutica clasică", cu atît mai mult cu cît azi „fiecare se consideră *doctor în plante medicinale*, capabil să dea sfaturi marelui public, copiind și recopiind din diverse lucrări".

Apreciez că lucrarea profesorului Delaveau, prin diversitatea problemelor ridicate de folosirea plantelor de-a lungul mileniilor de existență a omului, prin importanta și claritatea prezentării lor interesează în largă măsură nu numai pe specialiști (farmaciști, medici și biologi), cît și pe cei dornici de a-și forma o cultură generală.

Socot, de asemenea, că lectura acestei cărți poate constitui punctul de plecare în inițierea efectuării unor lucrări aprofundate privind istoria plantelor medicinale în țara noastră, cu atît mai mult cu cît Herodot, pe de o parte, Dioscoride, pe de altă parte, au afirmat, primul cu 500 de ani înaintea erei noastre, iar ultimul în primul secol al erei noastre, că strămoșii noștri geto-daci aveau cunoștințe largi despre întrebuințarea plantelor medicinale.

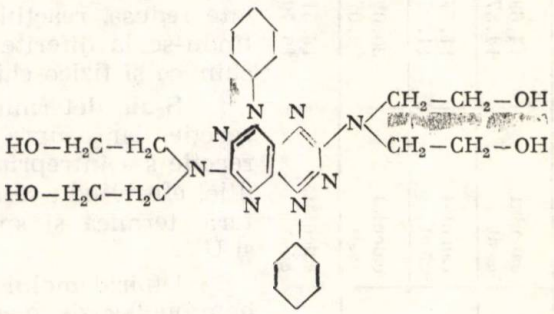
Prof. dr. doc. *D. Gr. Constantinescu*

Studiul fizco-chimic al reacţiilor de precipitare a dipiridamolului cu heteropoliacizi

Crina-Maria Popa, Gh. Morait
Laboratorul de chimie analitică,
Facultatea de Farmacie, I.M.F. Bucureşti

Dipiridamolul (Persantin, Coroxin, Novodil, Padicor), avînd la bază un nucleu heterociclic homopurinic (pirimido-5, 4-d-pirimidina), este considerat drept una dintre substanţele cu o foarte intensă acţiune coronarodilatatoare, superioară teofilinei şi papaverinei (1).

Din punct de vedere chimic, este 2,5-bis-(dietanolamino)-4, 8-dipiperidinopirimido-5,4-d-pirimidina :



Complexitatea moleculei sale, sintetizate în anul 1959 (2), prezenţa celor două nuclee pirimidinice condensate cu caracter aromatic, pe de o parte, a ciclurilor piperidinice cu caracter pronunţat bazic, pe de altă parte, ca şi prezenţa atomilor de azot terţiari şi a grupărilor alcoolice determină comportamentul chimic, reacţiile caracteristice substanţei, care stau la baza metodelor de identificare şi determinare cantitativă a acesteia. Dintre reacţiile de identificare, menţionăm : reacţiile de culoare, pe care dipiridamolul le dă cu tiocianatul de amoniu, cu amestecul de azotat de cobalt şi tiocianat de amoniu (3), cu acizii picrolonic şi stifnic (4), reacţiile de precipitare cu unii reactivi ai alcaloizilor (5), spectrul în V şi UV, spectrul de fluorescenţă (6) şi comportarea cromatografică (7).

Pentru determinarea cantitativă a dipiridamolului, se folosesc mai ales metode acido-bazice în mediu neapos, bazate pe exaltarea funcţiei bazice în mediu de acid acetic anhidru şi titrarea acesteia cu acid percloric, utilizînd indicaţia vizuală sau pe cea potenţiometrică (6), metode

Tabelul I

Rezultatele analizei cantitative a elementelor constituente din produşii de reacţie ai dipiridamolului cu heteropoliacizii şi unele proprietăţi fizico-chimice

Nr. crt.	Precipitatul obţinut	Culoarea	Determinarea cantitativă a elementelor				Formula chimică atribuită
				C	H	N	
1	Silicowolframat de dipiridamol	galben	calculat	14,69	2,16	5,71	$[C_{24}H_{42}N_8O_4]_{12}[SiW_{12}O_{40}] \cdot 2H_2O$
			găsit	14,87	2,30	5,94	
2	Fosfowolframat de dipiridamol	galben	calculat	11,77	1,83	4,57	$[C_{24}H_{42}N_8O_4]_{13}[PW_{12}O_{40}]_2 \cdot 2H_2O$
			găsit	11,97	2,06	4,60	
3	Silicomolibdat de dipiridamol	galben	calculat	20,09	2,95	7,81	$[C_{24}H_{42}N_8O_4]_{12}[SiMo_{12}O_{40}] \cdot 2H_2O$
			găsit	20,07	3,29	8,01	
4	Fosfomolibdat de dipiridamol	verde-măsliniu	calculat	16,51	2,57	5,41	$[C_{24}H_{42}N_8O_4]_3[PMo_{12}O_{40}] \cdot 2H_2O$
			găsit	16,79	2,55	6,51	

redoxometrice (bromatometrică) (7), bazate pe funcţia reducătoare a dipiridamolului, metode spectrofotometrice şi spectrofluorometrice (6,8) etc.

În cercetările întreprinse, s-a urmărit instituirea unor noi metode de dozare, atît pentru substanţa ca atare, cît şi din unele forme farmaceutice, care să prezinte avantaje din punct de vedere analitic.

În acest scop, s-a folosit capacitatea dipiridamolului de a fixa protoni la perechile de electroni neparticipanţi de la atomii de azot bazici. Ionii protonaţi, avînd un volum mare, manifestă însuşirea de a forma cu anioni voluminoşi, cum sînt anionii heteropoliacizilor (dodecawolframosilicat de tetrahidrogen, dodecawolframofosfat (V) de tetrahidrogen şi dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen), compuşi cu o solubilitate redusă, reacţiile respective pretîndu-se la diferite tipuri de dozări chimice şi fizico-chimice.

S-au determinat condiţiile de reacţie, iar asupra produşilor de reacţie s-a întreprins un studiu analitic, efectuîndu-se analizele elementară, termică şi spectrală în IR, V şi UV.

Dipiridamolul reacţionează cu heteropoliacizii menţionaţi, funcţionînd ca o bază diprotică ; ionul diprotonat formează la pH~O cu anionii heteropoliacizilor precipitate colorate de la galben la verde-măsliniu, foarte greu solubile în mediul de formare.

Pentru obţinerea precipitatelor, s-a folosit următoarea tehnică :

— 0,1 g substanţă se dizolvă în 20 ml acid clorhidric 2N, se adaugă 20—30 ml apă distilată şi se încălzeşte la fierbere. Se aduce sub agitare continuă, picătură cu picătură, soluţia de heteropoliacid 3%, pînă la precipitare cantitativă. Precipitatul se lasă în repaus o jumătate de oră, după care se separă prin creuzet filtrant G_4, se spală cu o solu-

ție saturată de precipitat, pînă cînd apele de spălare nu mai dau reacția pentru aninonul clorură și se usucă în vid.

Precipitatele astfel obținute au servit analizelor fizico-chimice.

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A ELEMENTELOR

S-au făcut determinări de C, H, N, rezultatele fiind prezentate în tabelul I.

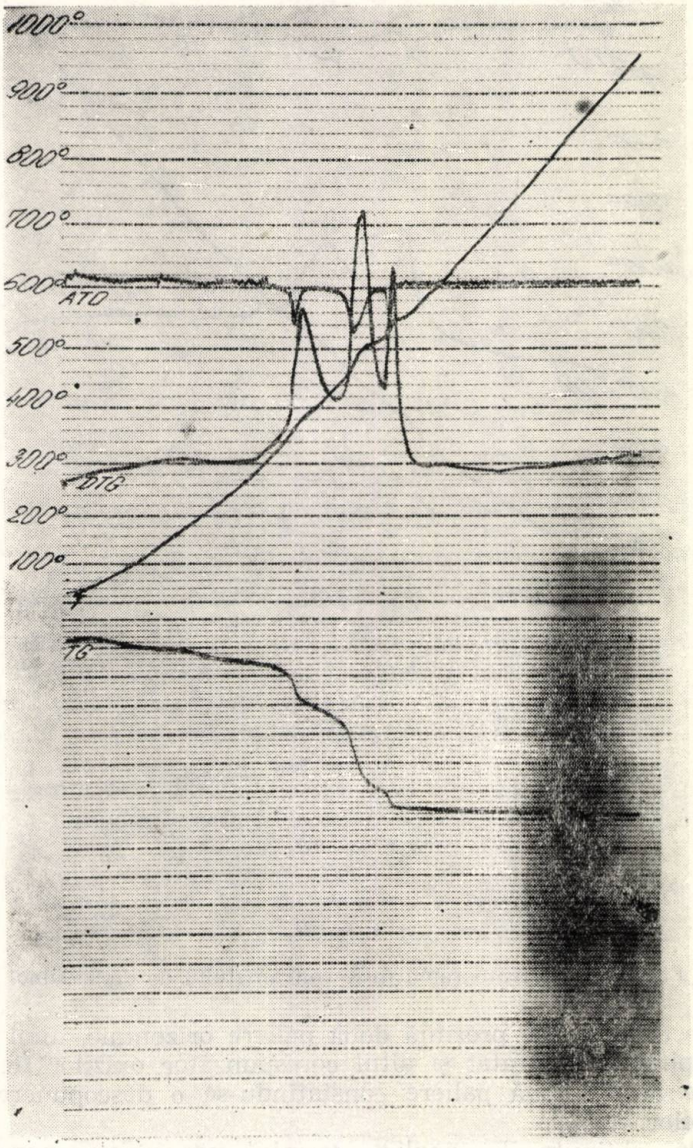


Fig. 1. — Derivatograma silicowolframatului de dipiridamol.

ANALIZA TERMICĂ

Analiza termică s-a efectuat la un derivatograf J. Paulik, F. Paulik, L. Erdey, M. O. M.Budapesta. Înregistrarea curbelor de termoliză (TG), a derivatelor acestora (DTG) şi a celor termodiferenţiale (DTA) s-a făcut folosind sensibilităţi de 100 pentru TG, 1/15 pentru DTG şi de asemenea 1/15 pentru DTA. S-a lucrat cu creuzete de platină, pe cantităţi de aproximativ 0,1 g precipitat, viteza de încălzire fiind de 10°/minut (figurile 1, 2, 3 şi 4).

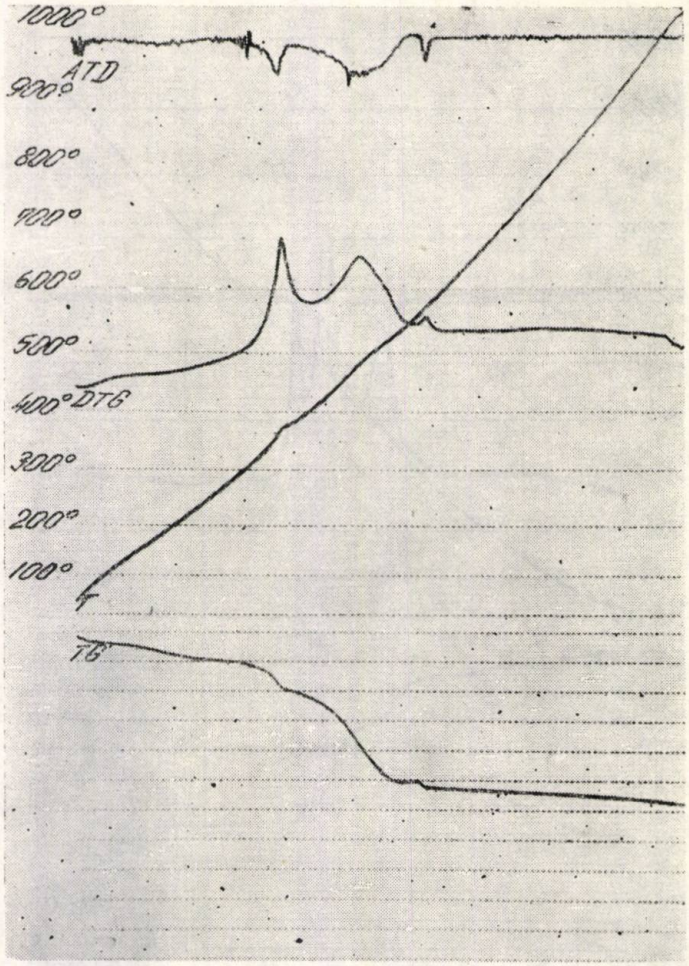


Fig. 2. — Derivatograma fosfowolframatului de dipiridamol.

Toate curbele TG prezintă două paliere orizontale, unul corespunzînd precipitatului hidratat şi altul corespunzător oxizilor ficşi formaţi final, între aceste două paliere constatîndu-se o descopunere continuă a substanţelor.

Datele obţinute la analiza termică se găsesc prezentate în tabelul II.

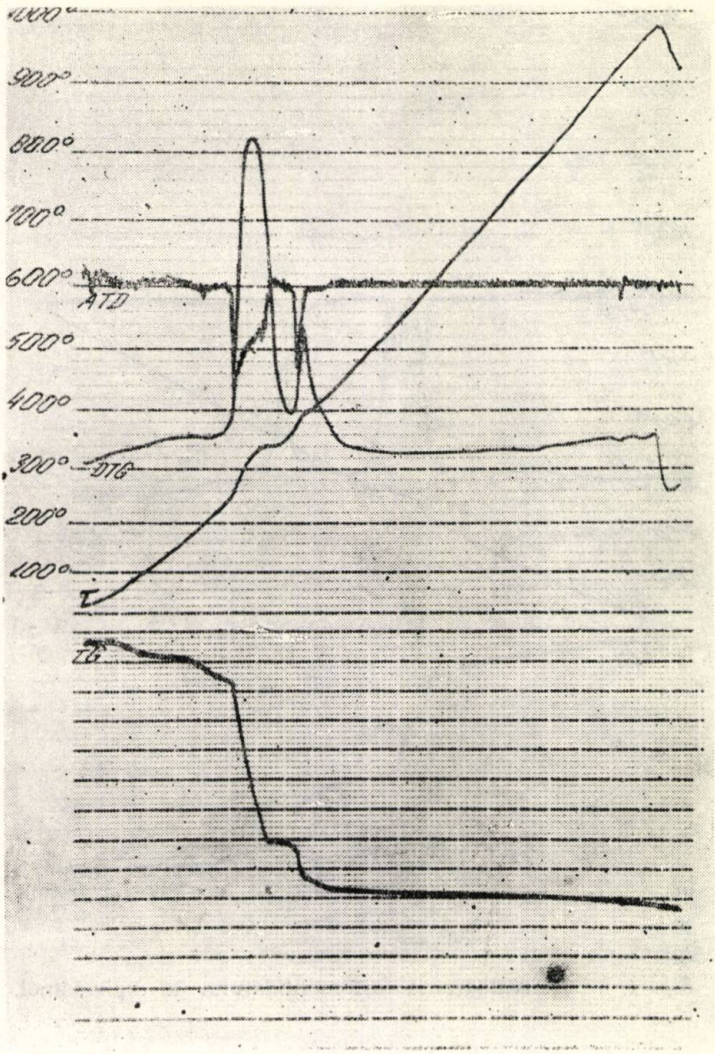


Fig. 3. — Derivatograma silicomolibdatului de dipiridamol.

ANALIZA SPECTRALĂ ÎN INFRAROȘU

Pentru confirmarea formulelor moleculare ale precipitatelor s-au realizat spectrele în infraroșu. Acestea s-au efectuat la un spectrofotometru Perkin-Elmer, utilizînd pentru prepararea probelor tehnica pastilării în bromură de potasiu. Înregistrările s-au făcut în domeniul 4 000—400 cm^{-1}. Spectrele precipitatelor au fost interpretate comparativ cu ale reactanților.

Examinarea spectrului în infraroșu al dipiridamolului (fig. 5) arată prezența următoarelor benzi : la 3 310 cm^{-1} (fi), bandă foarte intensă și aplatizată, caracteristică vibrațiilor de valență ale grupării CH_2 (—CH_2), iar la 2 840 cm^{-1} (i), cea pentru gruparea dietilamino.

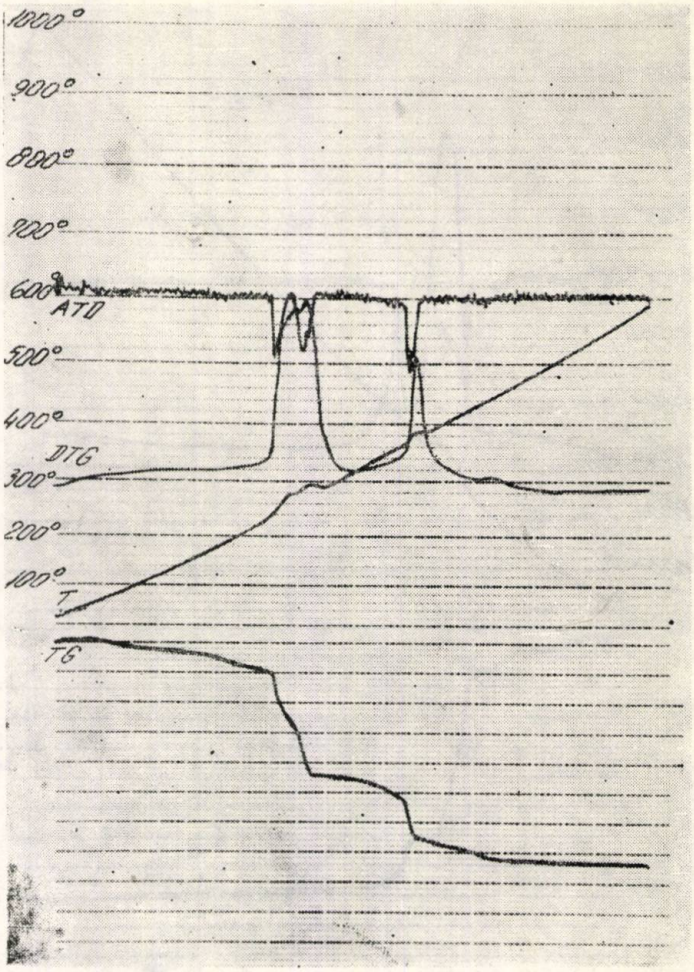


Fig. 4. — Derivatograma fosfomolibdatului de dipiridamol.

Tabelul 11

Rezultatele analizei termice efectuate asupra produşilor de reacţie ai dipiridamolului cu heteropoliacizii

Nr. crt.	Combinaţia greu solubilă	I palier orizontal	Interval de descompunere	II palier orizontal
1	Silicowolframat	96—165°	165—565° (procese exoterme cu maxime la 390°, 500°, 550°)	560—960° (formare de oxizi ficşi)
2	Fosfowolframat de dipiridamol	20—140°	140—580° (procese exoterme cu maxime la 380°, 480°)	580—960° (formare de oxizi ficşi)
3	Silicomolibdat de dipiridamol	100—160°	160—440° (procese exoterme cu maxime la 340°, 390°)	440—980° (formare de oxizi ficşi)
4	Fosfomolibdat de dipiridamol	20—60°	60—450° (procese exoterme cu maxime la 270°, 290°, 385°)	400—600° (formare de oxizi ficşi)

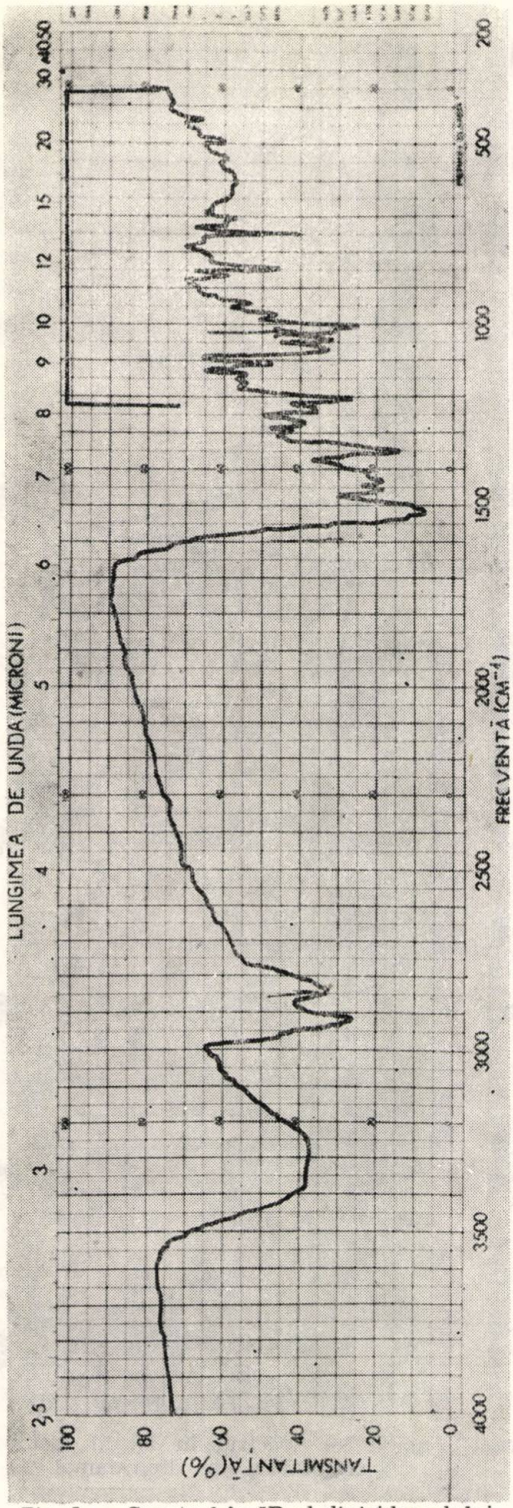


Fig. 5. — Spectrul în IR al dipiridamolului.

Legăturile C—N din molecula substanței sînt caracterizate prin benzile 1 535 cm^{-1} (f s), 1 350 cm^{-1} (fi), 1 270 cm^{-1} (i) și 1 103 cm^{-1} (fi), toate corespunzătoare vibrațiilor de valență ale grupărilor respective. Benzile de la 1 520 cm^{-1} (fi) și 1 400 cm^{-1} (fs) sînt datorite vibrațiilor de valență ale legăturii C—C (ν CC).

Toate celelalte benzi de absorbție care apar în regiunea 1 460—400 cm^{-1} sînt datorite vibrațiilor de deformație în plan și în afara planului ale diferitelor grupări din molecula dipiridamolului :

— vibrațiile de deformație în plan ale grupării CH_2 (γCH_2) la 1 460 (m), 1 430 (m), 1 295 (m), 750 (fi) cm^{-1}.

— vibrațiile de deformație în plan ale grupării CH (CH) la 1 235 (i), 1 205 (fi), 1 079 (fi), 1 040 (fi) cm^{-1} ;

— vibrațiile de deformație în afara planului ale grupării CH (δ CH) la 975 (i), 945 (i), 870 (i), 845 (fi) cm^{-1} ;

— vibrațiile de deformație ale grupării OH (δ OH) la 1 165 cm^{-1} (s) ;

— vibrațiile de deformație în afara planului ale legăturii C—C (γCC) la 615 (m), 498 (m), 430 (m) cm^{-1}.

Comparînd spectrele în infraroșu ale precipitatelor (figurile 6, 7, 8, 9) cu cel al dipiridamolului și cu cele ale heteropoliacizilor corespunzător și ținînd totodată seama de masa moleculară a precipitatelor, se observă că spectrele produșilor de reacție prezintă un număr de benzi de absorbție a căror formă, poziție și intensitate este aproximativ aceeași cu cele din spectrele reactanților, fiind deci prezente atît benzile caracteristice dipiridamo-

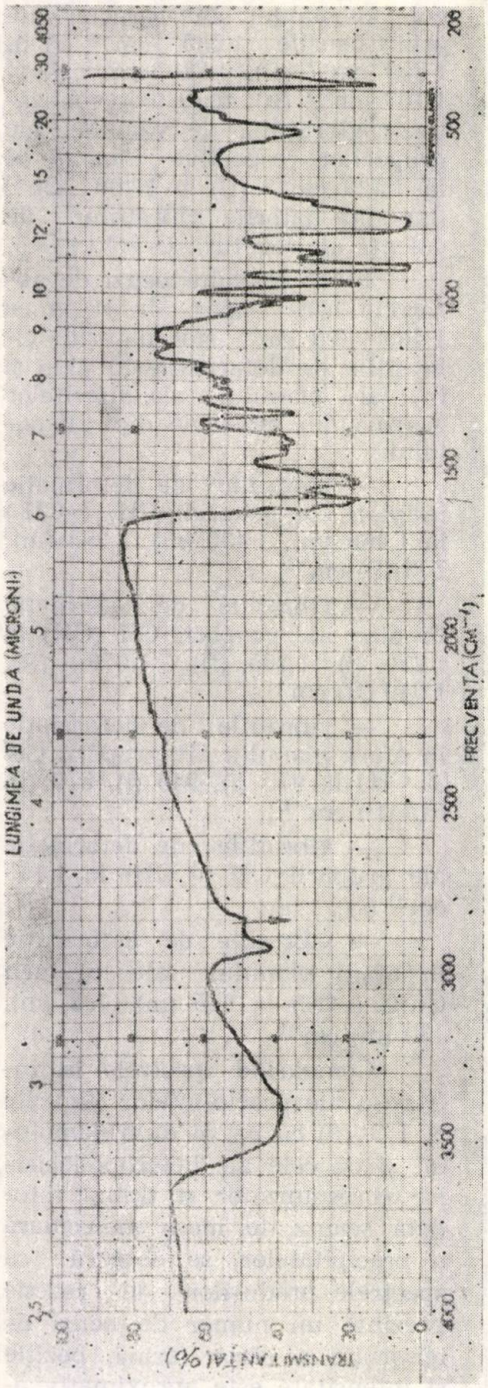


Fig. 6. — Spectrul în IR al silicowolframatului de dipiridamol.

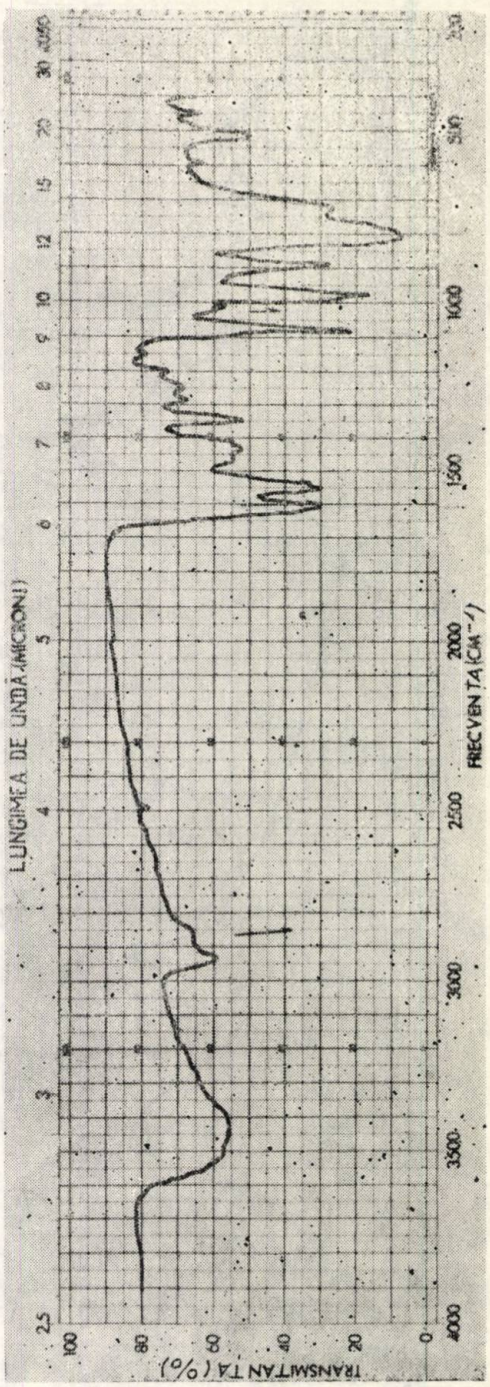


Fig. 7. — Spectrul în IR al fosfowolframatului de dipiridamol.

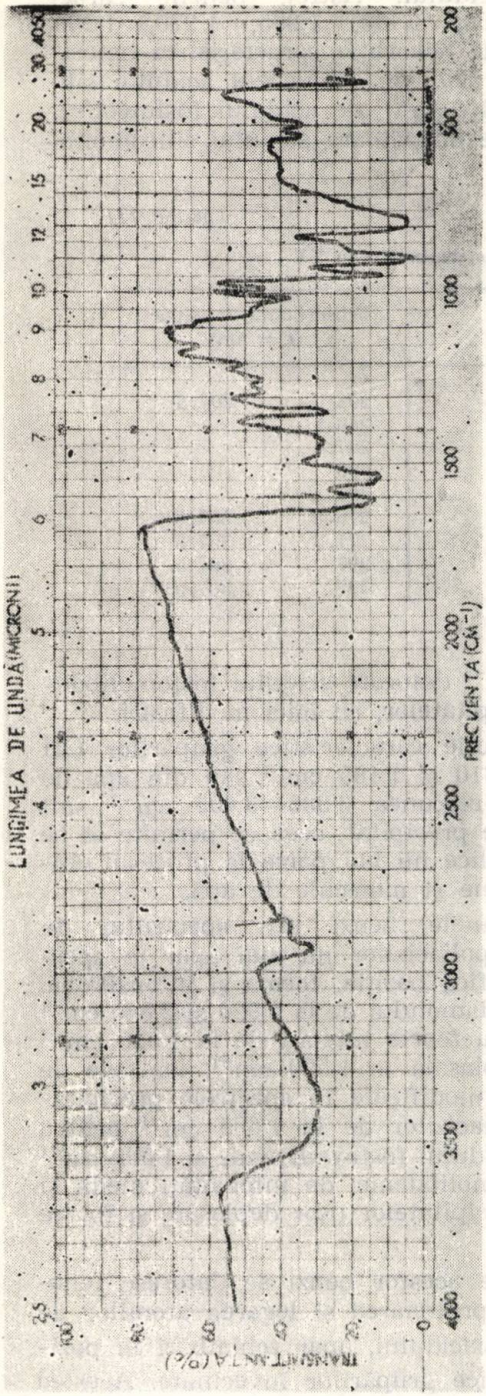


Fig. 8. — Spectrul în IR al silicomolibdatului de dipiridamol.

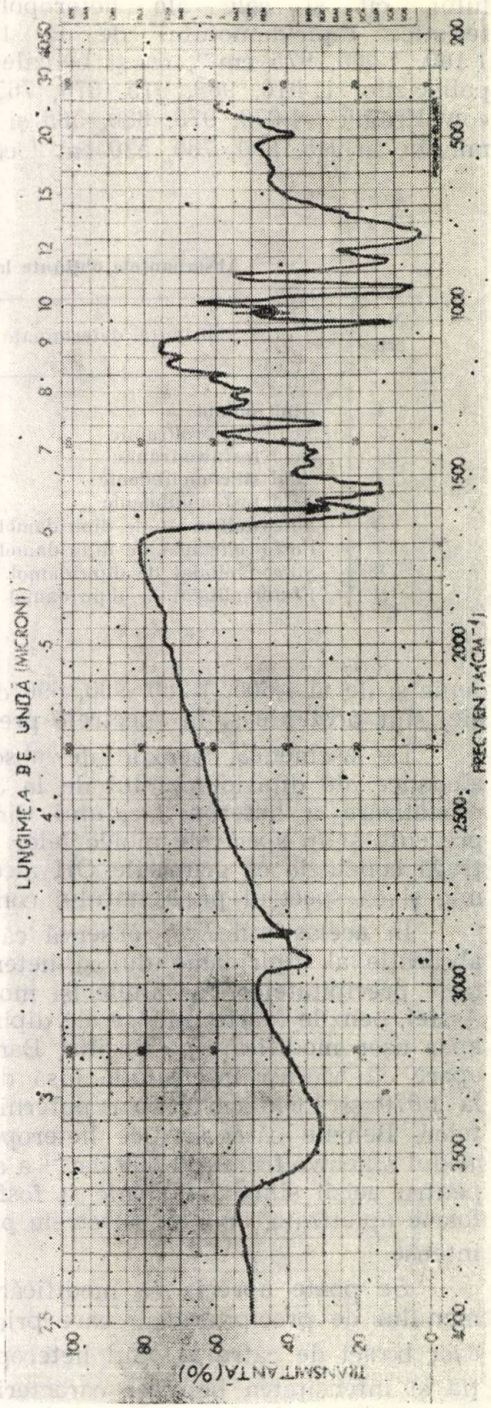


Fig. 9. — Spectrul în IR al fosfomolibdatului de dipiridamol.

lului, cît şi cele ale heteropoliacidului. Astfel, benzile caracteristice dipiridamolului de la 1 460, 1 430, 1 295, 1 270, 1 205, 1 160, 1 005, 975 cm^{-1}, ca şi benzile de absorbţie caracteristice heteropoliacizilor (1 010, 968, 915, 870, 765, 525 cm^{-1}. În cazul acidului silicowolframic ; 1 070, 975, 880, 585 şi 515 cm^{-1} ale acidului fosfowolframic, de la 945, 890, 780, 530 cm^{-1} corespunzătoare acidului silicomolibdenic şi de la 1 605, 1 280, 980, 690 cm^{-1} datorate acidului fosfomolibdenic) sînt prezente şi în spectrele precipitatelor, cu mici modificări.

Tabelul III

Absorbanţele obţinute la determinările în UV

Nr. crt.	Substanţa determinată	Absorbanţa maximă (λ = nm)	
1	Dipiridamol	293	307,5
2	Acid silicowolframic	266,5	
3	Acid fosfowolframic	267,4	
4	Acid silicomolibdenic	300	
5	Acid fosfomolibdenic	304	
6	Silicowolframat de dipiridamol	276,8	307,5
7	Fosfowolframat de dipiridamol	271,3	307,5
8	Silicomolibdat de dipiridamol	297	307,5
9	Fosfomolibdat de dipiridamol	298	307,5

De asemenea, benzile de absorbţie caracteristice grupărilor OH alcoolice ale dipiridamolului de la 3 310 şi 1 165 cm^{-1} sau din apa de cristalizare a heteropoliacidului din regiunea 3 385—3 405 cm^{-1} sînt prezente şi în spectrele moleculelor de precipitat, ceea ce permite să se tragă concluzia că grupările OH alcoolice nu iau parte la procesul chimic şi că spectrul precipitatului conţine şi molecule de apă.

În acelaşi timp, se observă că unele benzi din spectrului de absorbţie al dipiridamolului şi heteropoliacizilor nu mai apar în spectrele precipitatelor, iar altele îşi modifică poziţia, forma şi intensitatea. Astfel, benzile foarte intense ale dipiridamolului de la 2 920 şi 2 840 cm^{-1} apar uşor modificate ca poziţie. Banda foarte intensă de la 1 520 cm^{-1} apare cu aceeaşi intensitate, însă deplasată la 1 550 cm^{-1}, iar cele de la 1 070 şi 1 040 cm^{-1} apar puternic modificate în spectrele precipitatelor. Benzile caracteristice heteropoliacizilor de la 1 605 cm^{-1} pentru acidul silicowolframic, 1 600 cm^{-1} a acidului fosfowolframic şi 1 590 cm^{-1} pentru acizii silicomolibdenic şi fosfomolibdenic, de intensităţi medii şi foarte aplatizate, apar în spectrele precipitatelor uşor deplasate şi foarte intense.

Se poate aprecia că modificările acestor benzi se datoresc fenomenului de precipitare, în care prin protonarea şi legarea atomilor de azot bazici de către anionul heteropoliacidului, apar schimbări în poziţia şi intensitatea benzilor caracteristice grupărilor învecinate. Acestea confirmă datele teoretice şi rezultatele celorlalte determinări chimice făcute, precipitatele formate fiind combinaţii de tip sare (complecşi prin asociere ionică).

SPECTRELE ÎN VIZIBIL

Combinațiile dipiridamolului cu heteropoliacizii considerați, fiind colorate (galbene), au permis determinarea spectrelor de absorbție în vizibil, în soluție de dimetilformamidă. Pentru toate aceste combinații, s-a constatat prezența unor absorbanțe maxime la 416,6 nm, aceeași cu cea a dipiridamolului dizovat în DMF. Această observație ne-a permis să tragem concluzia că gruparea cromoforă care determină absorbția acestor substanțe la 416,6 nm este aceeași, atît pentru dipiridamol, cît și pentru cele patru precipitate ale lui cu heteropoliacizii. Cromoforul este reprezentat de nucleul tertaazanaftalenic și nu este antrenat în procesul de precipitare (figura 10)., redă spectrul de absorbție în vizibil al silicowolframatului de dipiridamol și dipiridamolului).

SPECTRELE ÎN ULTRAVIOLET

S-au determinat spectrele în ultraviolet ale combinațiilor dipiridamolului cu heteropoliacuzii, precum și ale reactanților, folosindu-se ca solvent amestecul de dimetilformamidă și metanol (3:17).

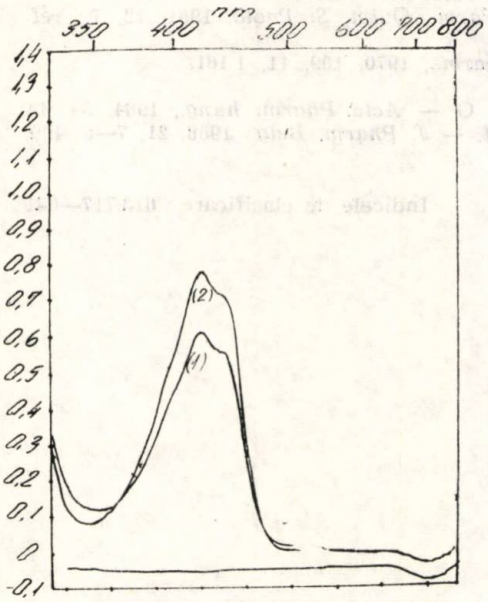


Fig. 10. — Spectrul de absorbție în vizibil al dipiridamolului (1) și al silicowolframatului de dipiridamol (2).

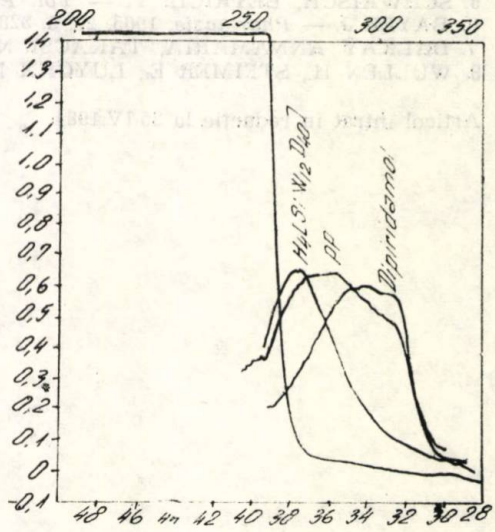


Fig. 11. — Spectrul de absorbție în ultraviolet al dipiridamolului, al acidului silicowolframic și al silicowolframatului de dipiridamol.

În aceste condiții, s-a constatat că dipiridamolul prezintă două maxime de absorbție, la 293 și 307,5 nm, iar spectrul acidului silicowolframic un maxim la 266,5 nm. Silicowolframatul de dipiridamol prezintă un maxim de absorbție diferit de absorbanțele celor doi reactanți, la 276,8 nm, precum și o absorbanță de intensitate mai mică la 307,5 nm, la aceeași lungime de undă cu a dipiridamolului (fig. 11).

Pe baza datelor experimentale s-au făcut atribuirile formulelor moleculare ale combinațiilor obținute (vezi tabelul I).

CONCLUZII

S-au studiat reacțiile de precipitare ale dipiridamolului cu unii heteropoliacizi (dodecawolframosilicat de tetrahidrogen, dodecawolframofosfat (V) de trihidrogen, dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen), precizîndu-se condițiile de reacție.

Asupra produșilor de reacție s-a efectuat un studiu fizico-chimic și analitic complex, determinîndu-se compoziția cantitativă a elementelor constituente, comportarea termică (curbele TG, DTG și DTA), spectrele de absorbție în infraroșu, vizibil și ultraviolet.

Analizele efectuate au permis atribuirea formulelor moleculare pentru compușii formați, aceștia fiind complecși prin asociere ionică.

BIBLIOGRAFIE

1. SPITZBARTZ H. — *Arzneimettal-Forsch.*, 1959, 9, 34.
2. THOMAE A. K. — Br. Brit. 1959, 807, 826, ian. 21 ; ref. C. A. 1959, 53, 12 313 b. c.
3. YALCIŃDAG N,, ORHAN ERTEN, ECZACI ONUR — *Türk Ij. tecr. Biyol. Derg.*, 1966, 26, 2, 163, ref. C. A. 1967, 66, 98, 541.
4. GLORIA T. S., CARDEAL P. — *An. Farm., Quim. S. Paolo*, 1961, 12, 7 ; ref. *Chem. Zbl.*, 1963, 1 360.
5. SCHWAISCH, BEYRICH. T. — *Tbl. Pharm.*., 1970, 109, 11, 1 161.
6. BAYER J. — *Pharmazie*, 1965, 20. 5, 328.
7. BALKAY ANNAMARIA, TAKACSI N. G — *Acta Pharm. hung.*, 1964, 34, 14,
8. WULLEN H., STEIMER E., LUYCKX M. — *J. Pharm. Belg.*, 1966, 21, 7—8, 409.

Articol intrat în redacție la 25.IV.1984

Indicele de clasificare : 615.717—031

Studiul RES al unor compuşi ai cuprului

C. Gheorghiu, Veronica Nacea, A. Caraghiorghiopol
Laboratorul de chimie anorganică, Facultatea de Farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT

Sint prezentate rezultatele studierii, cu ajutorul metodei RES, a unor complecşi ai Cu (II) cu Hidroxizina.

Studiul întreprins a urmărit obţinerea unor date structurale referitoare la simetria şi natura atomilor direct coordonaţi atomului de Cu (II), generatorul de complex.

S-a putut demonstra astfel existenţa speciei predominante $Cu\ Cl_2^{2-}$ cu un grad mediu de covalenţă al legăturii Cu —Cl.

Hidroxyzinum
Cuprum
Complex

Hidroxizina, tranchilizant minor, cu efect antihistaminic şi antiemetic, din punct de vedere chimic -1 p-clor-α-fenil-benzil-4 (2-hidroxietil)-piperazina, sub formă de diclorhidrat reacţionează cu diverse săruri de cupru cu formarea de clorocomplecşi, combinaţii tip sare, complecşi prin asociere ionică.

Datele analitice ale acestor compuşi, ca şi valorile conductivităţilor molale şi momentelor magnetice, utilizate la stabilirea formulei lor, sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Compus	Cu %		Cl %		N %		C %			ef
	calc.	găsit	calc.	găsit	calc.	găsit	calc.	găsit		M.B.
$HizH_2(CuCl_4)$	10,9	10,7	24,36	24,20	4,81	4,96	43,27	43,64	88,1	1,82
$HizH_2(CuCl_4)$	6,73	6,6	14,8	14,25	5,85	5,41	52,64	52,05	135	1,91
$(HizH)_2(CuCl_4)$ 2 DMF	5,76	5,9	12,85	13,01	7,61	7,34	52,19	52,00	135	1,74
$(HizH)_2(CuCl)_4$ 3 DMF	5,40	5,4	12,05	12,50	8,32	8,07	52,01	51,00	121,5	1,78

Aceştia au fost studiaţi prin metoda RES, cu scopul de a se obţine date suplimentare referitoare la simetria şi natura vecinătăţii imediate a ionului Cu (II). Spectrele, efectuate iniţial în pulbere, au prezentat linii asimetrice, în care însă nu au fost rezolvate trăsăturile corespunzătoare şi valorile principale ale tensorilor g şi A, anizotropi. Lipsa rezo-

luției am atribuit-o lărgirii liniilor solidului amorf, ca urmare a interacțiunilor magnetice dipol — dipol dintre ionii de cupru foarte apropiați.

Pentru obținerea rezoluției dorite, s-a recurs la diluarea solidului paramagnetic cu DFM, urmată de imersarea în azot lichid. Spectrele astfel obținute au prezentat caracteristicile unor specii cu tensorul g anizotrop. A apărut de asemenea scindarea hiperfină datorită ^{63}Cu și ^{65}Cu pentru complecșii orientați cu axa z paralelă cu cîmpul magnetic exterior (figurile 1 și 2).

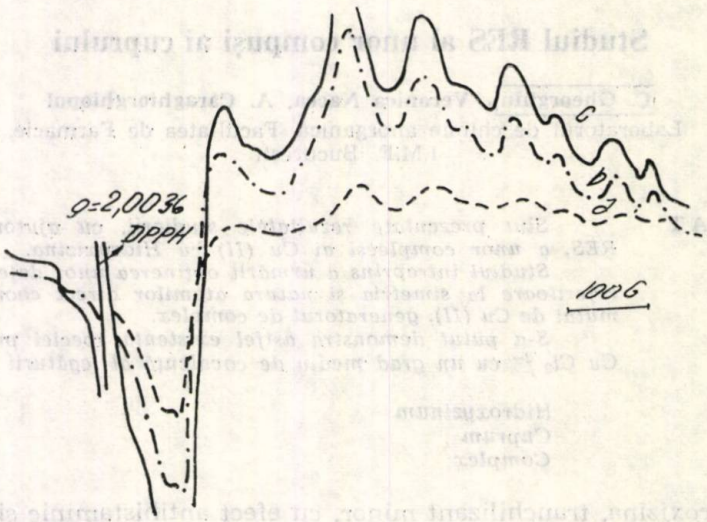


Fig. 1. — Spectrele RES anizotrope ale unor clorocuprați, soluții în DMF înghețate în azot lichid : *a*. $CuCl_2 . 2H_2O$; *b*-$HizH_2$ $(CuCl_4)$; *c*-$(HizH)_2$ $(CuCl_4)$.

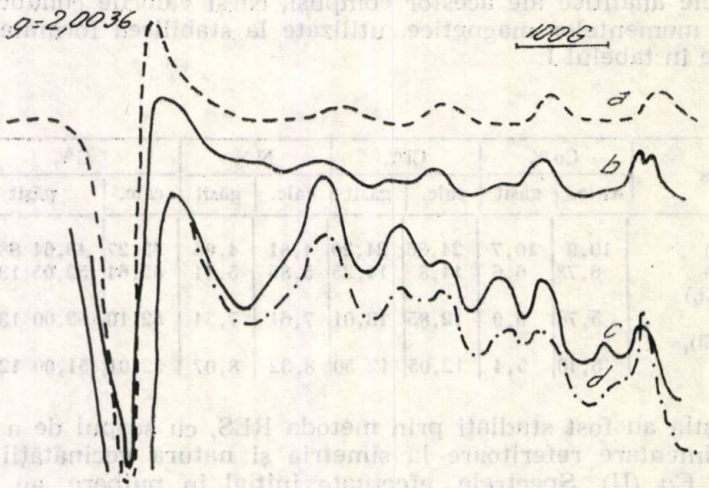


Fig. 2. — Spectrele RES anizotrope ale : *a*-Cu $(NO_2)_2$ $6H_2O$ în DMF ; *b*-azotat de cupru în prezență de hidroxizină ; *c*-$(HizH)_2(CuCl)_3$ DMF ; *d*-$HizH_2(CuCl_4)$ obținut din azotat de cupru.

Analiza tuturor spectrelor a permis următoarele observații :

1. Compușii supuși măsurătorilor au prezentat spectre aproape identice.

2. În toate cazurile a apărut un număr dublu de componente hiperfine în domeniul g, indicînd prezența a două specii în soluție ; în domeniul g_1 liniile corespunzătoare celor două specii nu mai apar rezolvate, iar pe „coada" liniei, spre cîmpuri mai mari apar trăsăturile corespunzătoare unui al treilea g (g_3), scindate de asemenea în patru componente hiperfine, corespunzătoare unei valori A_3 a tensorului A. Aceste trăsături, nefiind duble, provin doar de la una din cele două specii prezente. Pentru a obține date suplimentare asupra apartenenței celui de al doilea spectru, am efectuat măsurători și asupra unor soluții înghețate de săruri normale de cupru (II) : clorură, azotat, sulfat, în DMF. Pentru azotat și sulfat a apărut un spectru unic, în schimb pentru clorură spectrul obținut scoate în evidență prezența a două specii, ca și în cazul compușilor cu hidroxizina. Spectrele soluțiilor înghețate au permis măsurarea parametrilor g și A. g_1 și A_1 s-au calculat pe baza relațiilor lui Kivelson (1) și McConnell (2). Parametrii izotropi, g_{izo} și A_{izo}, măsurați în dioxan, la temperatura camerei, pe compusul $HizH_2(CuCl_4)$ au avut valorile : $g_{izo} = 2{,}16$; $A_{izo} = 58$ G. Parametrii izotropi măsurați laolaltă cu rezultatele măsurătorilor în soluții înghețate în DMF sînt prezentați în tabelul II.

Tabelul II

Parametrul RES	$CuCl_2 \cdot 2H_2O$	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	$HizH_2(CuCl_4)$	$(HizH)_2(CuCl_4)$
g_{II}	2,38	2,39	2,38	2,38
g_{II}	2,34	—	2,34	2,34
g măs.	2,09	2,08	2,09	2,09
g_3	2,002	—	2,002	2,002
g_{izo}	—	—	2,16	2,16
$g_{calc.}$	—	—	2,07	2,07
A_{II}	116,6	119,4	116,6	116,6
A_3	72,8	—	72,8	72,8
A_{izo}	—	—	58	58
$A_{calc.}$	—	—	29	29

Analiza spectrelor RES și a valorilor parametrilor obținuți a condus la constatarea prezenței unui număr de specii cu solvatări diferite în soluțiile complecșilor cercetați. Avînd în vedere identitatea spectrelor complecșilor studiați cu cea a soluțiilor înghețate de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ în DMF, este justificat să se considere că cele două specii sînt :

1) Ionul $(CuCl_4)^{2-}$ cu g=2,34 și A=110 G.

2) Un produs de disociere al acestui ion, în care DMF sau H_2O substituie parțial ionii clorură, cu g=2,38 și A=113—116 G.

În favoarea existenței ionului $(CuCl_4)^{2-}$ ca specie predominantă din punct de vedere RES pledează, pe lîngă comportarea cunoscută în acest sens a clorurii de cupru la dizolvare, și parametrii RES găsiți experimental, foarte apropiați de cei cunoscuți în literatură pentru Cs_2CuCl_4 (3). Determinările cu raze X au indicat în acest caz o structură tetraedrică ușor deformată spre plan, iar parametrii RES $g_z = 2{,}446$, $g_x = 2{,}089$, $g_y = 2{,}101$ (4).

Structura tetraedrică este în acord și cu datele spectroscopiei electronice a compușilor studiați de noi. Fără a se putea stabili cu precizie natura speciei ce rezultă la disocierea parțială a ionului $(CuCl_4)^{2-}$ în DMF, este de menționat analogia spectrului speciei 2 cu a clorurii de cupru hidratate, în care fiecare ion Cu^{2+} este înconjurat în plan de două molecule de apă și doi ioni Cl^-; alți doi ioni Cl^- sînt așezați pe axa perpendiculară planului moleculei la distanțe mult mai mari, simetria finală fiind ortorombică.

Parametrii cunoscuți pentru această specie sînt: $g_1=2{,}252$; $g_2=2{,}18$; $g_3=2{,}037$ (5).

Acestei specii cu simetrie mai joasă trebuie să-i fie atribuite valorile g_{izo}, A_{izo}, ca și g_1, A_1, care ar reprezenta valori medii ale speciilor prezente în soluție.

Ne-am propus în final și o apreciere a gradului de convalență a legăturii Cu — Cl din ionul $(Cu\ Cl_4)^{2-}$ predominant în complecșii studiați.

Aceasta s-a realizat prin extrapolarea formulei existente pentru compușii plan — pătrați (6), în cazul studiat de noi.

Am găsit astfel $\alpha^2=0{,}78$. Aplicînd și o a doua formulă aproximativă, propusă de Zamarev (7), în care se face uz de parametrii izotropi, am obținut $\alpha^2=0{,}74$. Ambele valori indică un grad mediu de covalență a legături σ Cu—Cl.

CONCLUZII

Studiul RES al clorocupraților hidroxizinei, medicament tranchilizant, derivat de piperazină, a demonstrat existența unei unice specii active din punct de vedere RES, ionul $(CuCl_4)^{2-}$. S-au calculat parametrii g și A, care s-au dovedit practic identici cu ai compusului tipic Cs_2CuCl_4. Gradul de covalență al legăturii σ Cu — Cl, găsit 0,76, a indicat un grad mediu de covalență.

BIBLIOGRAFIE

1. KIVELSON D. — *J. Chem. Phys.*, 1960, 33, 1 094.
2. MCCONNELL H. M. — *J. Chem. Phys.*, 1956, 25, 709.
3. MOROSIN B., LINGAFELTER E. C. — *J. Chem. Phys.*, 1961, 65, 50.
4. SHARNOFF N. — *J. Chem. Phys.*, 1964, 41, 2 203.
5. ALTȘULER S. A., KOZÎREV B. M. — Electronîi Paramagnetnîi Rezonaus, Moscova, 1961, p. 123.
6. ANNFRIENKO V., RUHADZE J. G. — *D.A.N. (S.S.S.R.)*, 1966, 171, 601.
7. ZANAREV K. J. — *J. Strukt. Himii*, 1969, 1, 33.

Articol intrat în redacție la 25.IV.1984.

Indicele de clasificare: 615.782—031:615.777.94

SUMMARY

C. Gheorghiu, Veronica Nacea, A. Caragheorghiopol — RES STUDY OF SOME COPPER COMPOUNDS

The present paper reports on the results obtained in a study of Cu (II) complexes with hydroxyzine by the RES method.

The study had in view structural data concerning the symmetry and nature of the atoms directly coordinated with the Cu (II) atom, the generator of the complex.

The existence of the predominant $CuCl_2^{2-}$ species with a medium degree of Cu—Cl binding covalence.

Contribuții la studiul metabolizării trifluoperazinei la șoarece

Mirela Făgărășan, Em. Făgărășan, V. Galea, I. Opreanu

I.M.F.

REZUMAT

Considerînd că studierea unor aspecte legate de metabolizarea medicamentelor antipsihotice este foarte importantă pentru aprecierea toxicității lor, s-a efectuat un studiu asupra biotransformării trifluoperazinei în experiment cronic, cu doze administrate oral la șoarece. Structura metaboliților formați a fost elucidată prin spectrometrie de masă. S-a constatat acumularea în organe a metabolitului etilendiaminic.

Trifluoperazinum
Biotransformare

Trifluoperazina, neuroleptic fenotiazinic, cu catenă laterală piperazinică, este larg utilizată în tratamentul psihozelor grave, dînd frecvent efecte nedorite (1, 7, 9).

Acumularea unor informații referitoare la farmacocinetica, metabolizarea medicamentelor antipsihotice, este necesară pentru utilizarea lor terapeutică fără pericol (3, 4, 6, 8).

Considerînd că studierea și elucidarea unor aspecte legate de biotransformarea trifluoperazinei, neuroleptic fenotiazinic cu catenă laterală piperazinică, este foarte importantă pentru aprecierea relației doză-răspuns, a toxicității, am efectuat un studiu asupra metabolizării trifluoperazinei în experiment cronic, cu doze administrate oral, la șoarece. Întrucît în literatura de specialitate nu există nici o cercetare referitoare la metabolizarea trifluoperazinei la șoarece, am studiat structura metaboliților care se formează la această specie.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat două loturi de șoareci Swiss, masculi si femele. La începutul experimentului, greutatea animalelor a fost de 20 g. Animalele au fost hrănite cu regim standard de laborator și au primit apă *ad libitum*, pe toată perioada. Administrarea clorhidratului de trifluoperazină s-a făcut la ora 8 dimineața, zilnic sub formă de soluție apoasă, prin gravaj. Cantitatea de clorhidrat de trifluoperazină primită de un șoarece a fost astfel calculată, încît să corespundă la 25 mg/kilo-

corp/zi bază liberă pentru lotul 1. Animalele din lotul 2 au constituit martorii. Durata experimentului a fost de 30 de zile. După ultima administrare, animalele au fost sacrificate la 1 oră, 2, 8, 12, 24 ore și 4, 7, 14, 21 zile.

S-au recoltat ficatul, rinichiul și plămînul. Imediat după recoltare, probele au fost depozitate la —20°C și analizate în următoarele 4 zile. Extracția și separarea s-au făcut conform tehnicilor prezentate în bibliografie (2, 5).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Identificarea metaboliților

Metaboliții au fost identificați după izolarea lor din ficat, rinichi și plămîn. Din extractele obținute au fost separate prin cromatografie în strat subțire 7 substanțe diferite, una din ele fiind trifluoperazina netransformată (fig. 1).

Structura metaboliților separați, concomitent cu a trifluoperazinei a fost stabilită în felul următor : spectrele de masă ale compușilor necunoscuți au prezentat picuri moleculare la m/e 393 (metabolitul I), 423 (II), 423 (III), 423 (IV), 381 (V) și 324 (VI). În cazul metabolitului I cu picul molecular la m/e 393, avînd cu 14 unități de masă mai puțin decît trifluoperazina, s-a presupus că ar fi vorba de desmetiltrifluoperazina, formată prin N-demetilare din trifluoperazină. Apariția în spectru a unor ioni intenși la 307, 306, 294, 280, 267 și 266 (fig. 2) a dus la concluzia existenței unui nucleu fenotiazinic substituit în poziția 2 cu trifluorometil și în poziția 10 cu o catenă laterală de 3 atomi de carbon. Apariția ionilor m/e 99, 113, 127 a sugerat că această catenă laterală conține un nucleu piperazinic nesubstituit și intact. Prin tratare cu iodură de metil, metabolitul I a fost transformat în trifluoperazină, dovedindu-se prezența unei amine secundare. Spectrul de masă al desmetiltrifluoperazinei obținută prin sinteză a fost identic cu cel al metabolitului I. Astfel, s-a confirmat ipoteza conform căreia acest metabolit ar fi desmetiltrifluoperazina.

Pentru identificarea metaboliților II, III și IV, care prezintă picuri moleculare la aceeași valoare m/e 423, s-a procedat în felul următor : în cazul metabolitului II s-a constatat prezența unor ioni la 323, 322, 310, 296, 283, 282 și 264 (fig. 3). Toți acești ioni se găsesc la valori m/e mai mari cu 16 decît ionii corespunzători nucleului fenotiazinic substituit în poziția 2 cu trifluorometil și în 10 cu un metilen, etilen sau propilen. Astfel, s-a presupus că acest metabolit ar fi 7-hidroxi-trifluoperazina, care prezintă nucleul fenotiazinic substituit în poziția 7 cu un OH. Existența fragmentului ionic m/e 254, care probabil s-a format prin eliminarea unei grupe CO din ionul m/e 282, precum și prezența ionilor m/e 113, 127, 141 corespunzători nucleului piperazinic N-metil substituit și legat la celălalt azot de un metilen, etilen sau propilen, au confirmat această structură. Reacția de cuplare cu acidul sulfanilic diazotat a fost pozitivă pentru metabolitul II. Spectrul de masă al 7-hidroxi-trifluoperazinei obținută prin sinteză, a fost identic cu cel al metabolitului II.

Metaboliții III (fig. 4) și IV prezintă picurile moleculare la aceeași valoare m/e 423. Apariția în spectrul lor a unui ion la m/e 407 (greutatea moleculară a trifluoperazinei) și prezența în restul spectrului a

acelorași ioni ca și în cazul trifluoperazinei au dus la formularea ipotezei că aceste substanțe după pierderea unui atom de oxigen în procesul de fragmentare, se transformă în trifluoperazină. Prin reducere

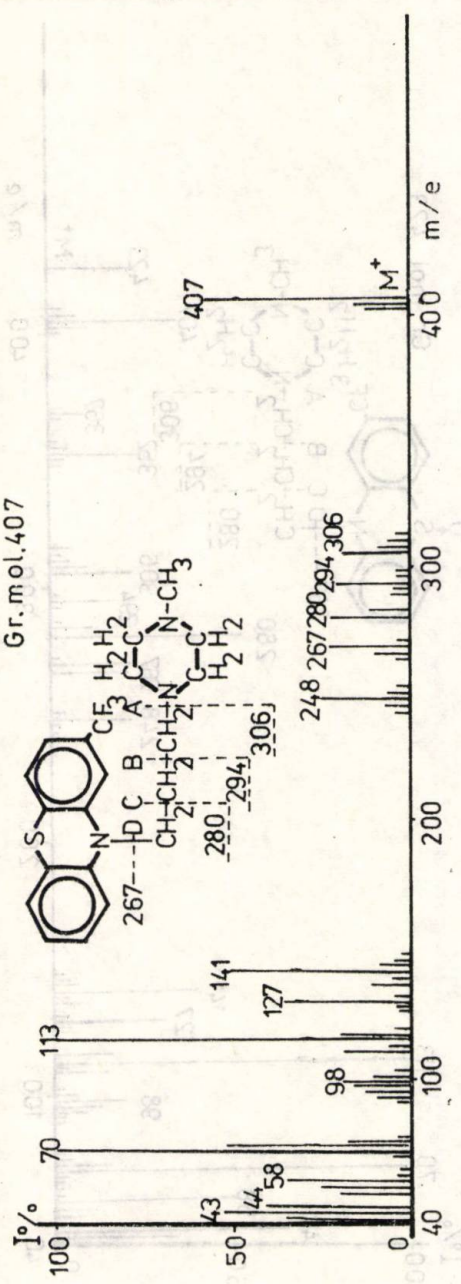


Fig. 1

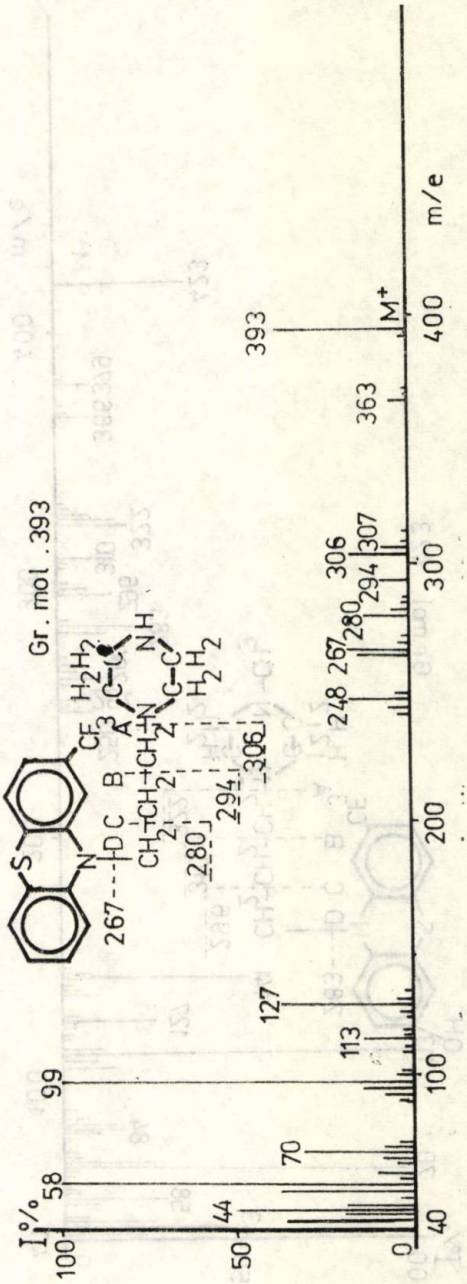


Fig. 2

Fig. 1. — Spectrul de masă al trifluoperazinei.

Fig. 2. — Spectrul de masă al desmetiltrifluoperazinei. Metabolit I.

cu zinc și acid clorhidric, ambele substanțe au fost transformate în trifluoperazină. Prin reducere selectivă cu bioxid de sulf, metabolitul IV se transformă în trifluoperazină. Astfel, s-a ajuns la concluzia că meta-

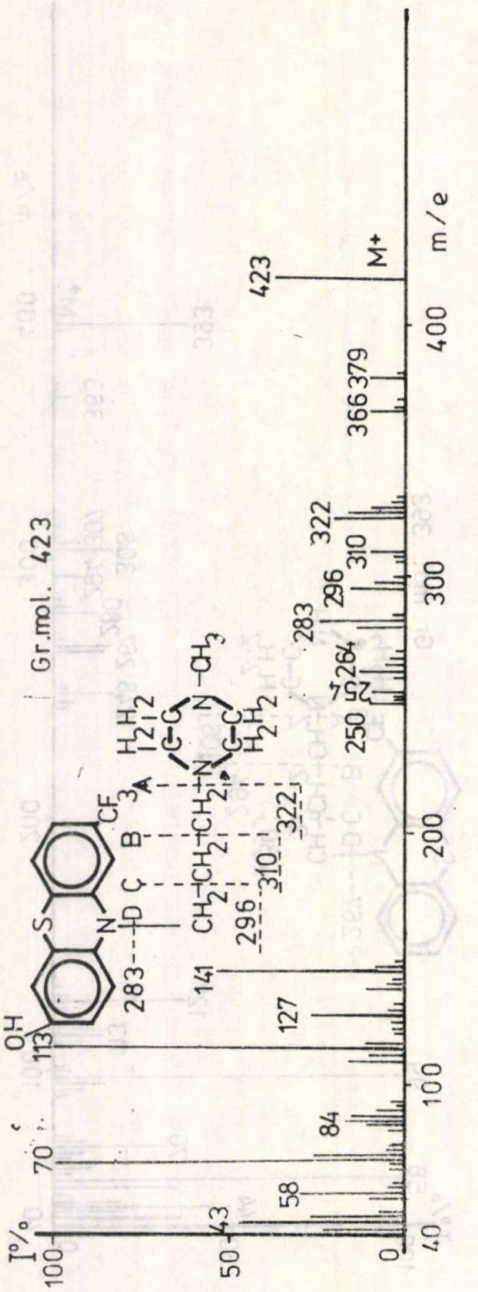


Fig. 3

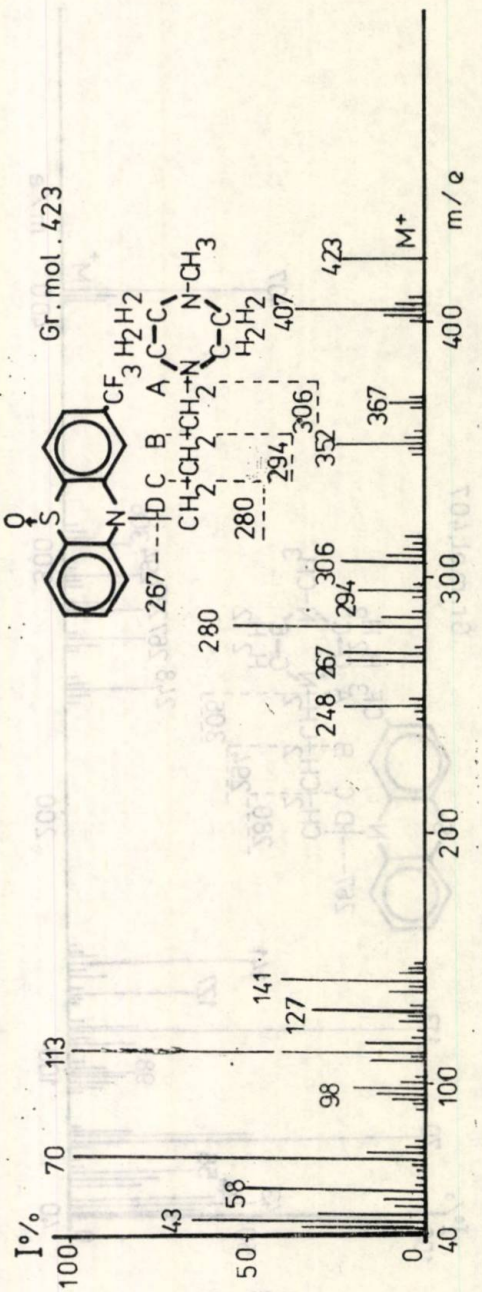


Fig. 4

Fig. 3. — Spectrul de masă al 7-hidroxitrifluoperazinei. Metabolit II.

Fig. 4. — Spectrul de masă al sulfosidului trifluoperazinei. Metabolit III, IV.

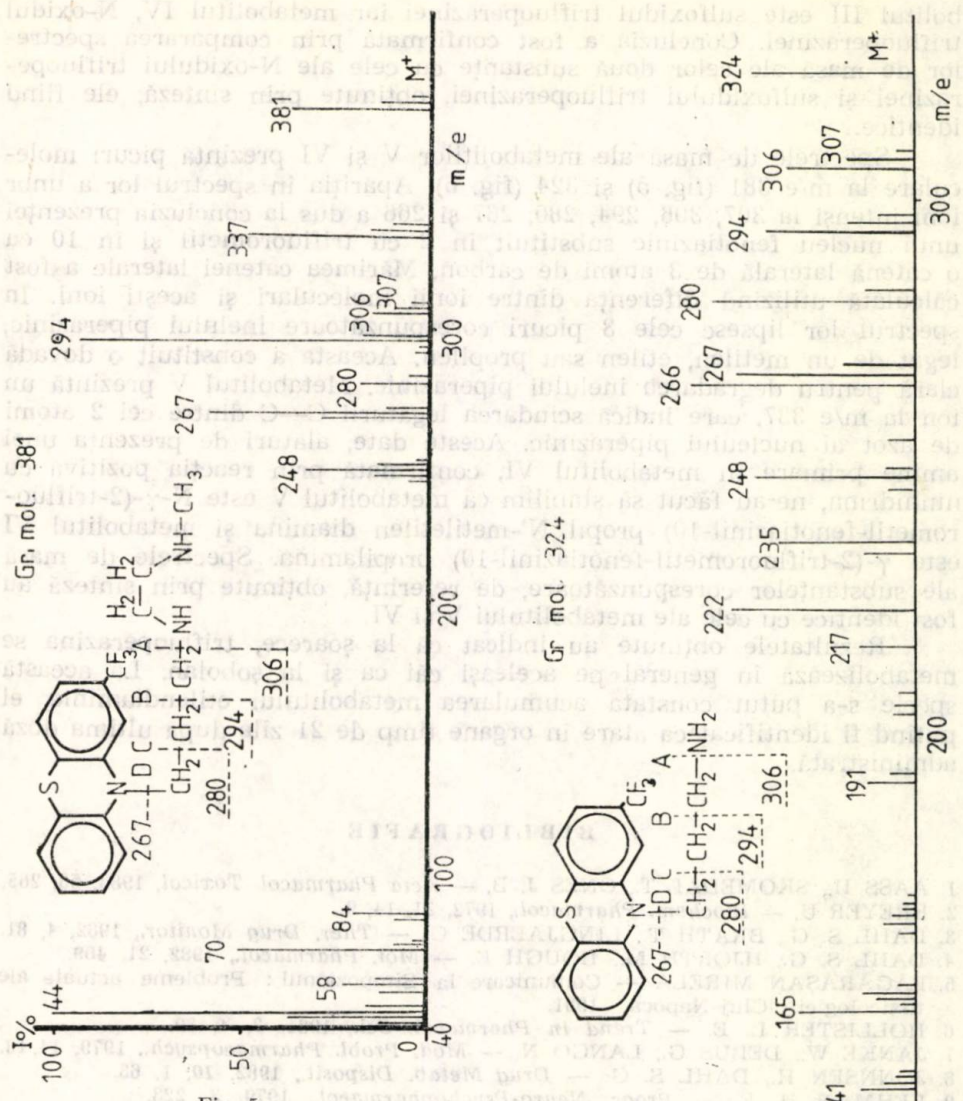


Fig. 5

Fig. 6

Fig. 5. — Spectrul de masă al N-[-(2-trifluorometilfenotiazinil-10)-propil] N'metil-etilendiaminei. Metabolit V.

Fig. 6. — Spectrul de masă γ-(2-trifluorometil-fenotiazinil-10)-propilaminei. Metabolit VI.

bolitul III este sulfoxidul trifluoperazinei iar metabolitul IV, N-oxidul trifluoperazinei. Concluzia a fost confirmată prin compararea spectrelor de masă ale celor două substanțe cu cele ale N-oxidului trifluoperazinei și sulfoxidului trifluoperazinei, obținute prin sinteză, ele fiind identice.

Spectrele de masă ale metaboliților V și VI prezintă picuri moleculare la m/e 381 (fig. 5) și 324 (fig. 6). Apariția în spectrul lor a unor ioni intensi la 307, 306, 294, 280, 267 și 266 a dus la concluzia prezenței unui nucleu fenotiazinic substituit în 2 cu trifluorometil și în 10 cu o catenă laterală de 3 atomi de carbon. Mărimea catenei laterale a fost calculată utilizînd diferența dintre ionii moleculari și acești ioni. În spectrul lor lipsesc cele 3 picuri corespunzătoare inelului piperazinic, legat de un metilen, etilen sau propilen. Aceasta a constituit o dovadă clară pentru degradarea inelului piperazinic. Metabolitul V prezintă un ion la m/e 337, care indică scindarea legăturii C—C dintre cei 2 atomi de azot ai nucleului piperazinic. Aceste date, alături de prezența unei amine primare în metabolitul VI, confirmată prin reacția pozitivă cu ninhidrina, ne-au făcut să stabilim că metabolitul V este N-γ-(2-trifluorometil-fenotiazinil-10) propil N'-metiletilen diamina și metabolitul VI este γ-(2-trifluorometil-fenotiazinil-10) propilamina. Spectrele de masă ale substanțelor corespunzătoare, de referință, obținute prin sinteză au fost identice cu cele ale metabolitului V și VI.

Rezultatele obținute au indicat că la șoarece, trifluoperazina se metabolizează în general pe aceleași căi ca și la șobolan. La această specie s-a putut constata acumularea metabolitului etilendiaminic, el putînd fi identificat ca atare în organe timp de 21 zile după ultima doză administrată.

BIBLIOGRAFIE

1. AASS H., SKOMEDAL T., ONES J. B. — *Acta Pharmacol. Toxicol*, 1983, 53, 265.
2. BREYER U. — *Biochem. Pharmacol.*, 1972, *21*, 14, 9.
3. DAHL S. G., BRATH T., LINGJAERDE O. — *Ther. Drug Monitor.*, 1982, 4, 81.
4. DAHL S. G., HJORTH M., HOUGH E. — *Mol. Pharmacol.*, 1982, 21, 409.
5. FĂGĂRĂȘAN MIRELA — Comunicare la Simpozionul : Probleme actuale ale toxicologiei, Cluj-Napoca, 1981.
6. HOLLISTER L. E. — *Trend in Pharmacol. Sci.*, 1981, *2*, 4, 89.
7. JANKE W., DEBUS G., LANGO N. — *Mod. Probl. Pharmacopsych.*, 1979, 14, 13.
8. JONNSEN H., DAHL S. G. — *Drug Metab. Disposit.*, 1982, *10*, 1, 63.
9. LEHMAN H. E. — *Progr. Neuro-Psychopharmacol.*, 1979, 3, 223.

Articol intrat în redacție la 27.IV.1984

Indicele de clasificare : 615.782—033—092.259

SUMMARY

Mirela Făgărășan, E. Făgărășan, V. Galea, I. Opreanu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF TRIFLUOPERAZINE METABOLIZATION IN MICE

In view of the importance of the study of certain aspects linked to the metabolization of antipsychotic drugs for assessing their toxicity, the authors determined the biotransformation of trifluoperazine in chronic experiment, the doses being administered by oral route to mice. The structure of the metabolites formed was elucidated by mass spectrophotometry. Accumulation in different organs of the ethylendiaminic metabolite was detected.

Implicații biologice ale complecșilor unor peniciline de semisinteză, cu fierul. Nota I. Mecanismul acțiunii antimicrobiene

Victoria Aldea, Aurelia Cristea, D. Boroș

Laboratorul de Chimie Anorganică,
Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *S-au obținut și caracterizat combinațiile complexe ale fierului cu o serie de peniciline de semisinteză.*

Acești complecși au prezentat activitate antimicrobiană scăzută față de activitatea penicilinelor respective.

S-au făcut referiri la mecanismul acțiunii antimicrobiene a penicilinelor și la relațiile structură chimică — activitate antimicrobiană.

Peniciline de semisinteză
Ferrum
Complex

Interesul deosebit pe care îl prezintă combinațiile complexe ale elementelor tranziționale atît din punct de vedere teoretic, cît și practic este demonstrat de numărul mare de lucrări publicate în acest domeniu.

În ultima perioadă, numărul combinațiilor complexe ale metalelor tranziționale cu liganzi care au acțiune farmacodinamică a cunoscut o creștere vertiginoasă datorită, pe de o parte, importanței teoretice pe care o prezintă studiul acestor liganzi — care prin particularitățile lor structurale este de așteptat să genereze combinații complexe cu stoichiometrii și stereochimii variate — iar, pe de altă parte, datorită multiplelor lor aplicații : potențarea activității terapeutice, explicarea unor procese biologice cum ar fi cele de tip catalitic sau a unor mecanisme de acțiune, utilizarea lor în domeniul controlului medicamentului etc.

Alegerea acestei teme este justificată de faptul că studiile referitoare la stereochimia și reactivitatea chimică a combinațiilor complexe conținînd peniciline ca liganzi ar putea contribui la elucidarea relațiilor existente între structura chimică și activitatea biologică a acestor medicamente.

Studiul pe care l-am efectuat a presupus următoarele etape :

1. stabilirea condițiilor de obținere și caracterizare a combinațiilor pe care fierul le formează cu o serie de peniciline de semisinteză ;
2. testarea acțiunii antimicrobiene a combinațiilor obținute.

Folosind drept liganzi : meticilina, oxaciclina, cloxacilina și carbenicilina, iar ca ion metalic Fe^{3+} s-a reușit să se obțină și să se caracterizeze următoarea serie de combinații :

FeL_3 (L=meticilina, oxacilina, cloxacilina)

Fe_2L_3 (L=carbenicilina)

Sinteza acestor combinații a fost efectuată în condiții experimentale diferite în ceea ce privește :

— raportul componentelor,

— natura anionului X,

— starea de oxidare a ionului metalic,

— temperatura,

— tipul de menținere în mediul de reacție.

Din examinarea rezultatelor obținute în sinteza combinațiilor conținînd Fe^{3+}, în funcție de factorii menționați mai sus, în corelare cu compoziția lor se desprind următoarele concluzii :

— natura speciei care se separă pare să fie independentă de valoarea raportului Fe^{3+} : ligand ;

— în mediu apos, la valori ale raportului molar al componentelor de 1:3, s-a obținut un singur tip de combinație pentru meticilină, oxacilină, cloxacilină și anume Fe (penicilină)$_3$, iar pentru carbonicilină, Fe_2 (carvenicilină)$_3$, independent de natura anionului sării folosită în sinteză ;

— pentru obținerea acestor combinații s-au folosit atît săruri de fier (II), cît și de fier (III). În ambele cazuri, se obțin combinații ale fierului (III), ceea ce presupune un proces de oxidare și conduce la concluzia că, în sistemele menționate, combinațiile conținînd fier (III) par să prezinte cea mai stabilă specie ;

— dacă factorul timp nu afectează natura combinațiilor separate în condițiile în care se folosesc săruri de fier (III), în cazul în care se folosește ca materie primă o sare de fier (II) separarea, din mediu de reacție, a combinației complexe conținînd fier are loc în timp (aproximativ o oră) ;

— temperatura nu afectează natura speciilor separate, ci numai viteza de formare a acestora.

Pentru o caracterizare cît mai completă a acestor combinații au fost efectuate determinări de conductivitate electrică moleculară, spectre electronice în I. R., determinări magnetice.

Datele obținute din determinările de conductivitate electrică moleculară, efectuate în DMF și metanol sol. 10^{-4}M, conduc la concluzia că toate combinațiile studiate sînt neelectroliți.

În scopul stabilirii stereochimiei celei mai probabile a combinațiilor obținute, au fost înregistrate spectrele lor electronice în reflexie. Din examinarea spectrelor se desprind următoarele :

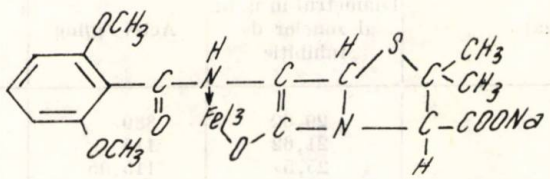
— benzile de absorbție se caracterizează printr-o intensitate scăzută, fiind datorite unor tranziții interzise de spin ;

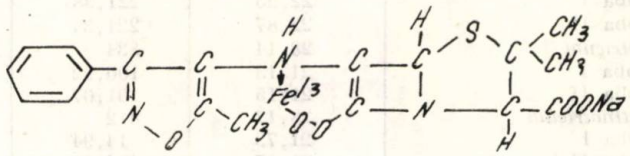
— ionul de Fe (III) (d^5) este hexacoordinat.

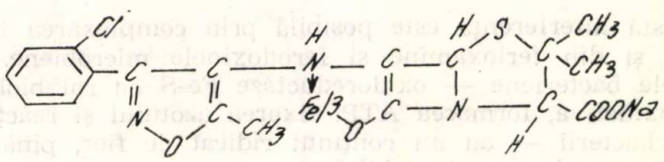
Pentru a obține date suplimentare referitoare la stereochimia combinațiilor studiate, în special pentru a stabili modul de cooordinare a ligandului, au fost înregistrate spectrele lor de vibrație. S-au înregistrat spectrele IR, atît pentru liganzi în stare liberă, cît și pentru combinațiile complexe care conțin fier. S-a urmărit modificarea benzilor corespunză-

toare vibrațiilor de valență ale grupărilor : amidă I, II, III, IV, V, VI, scheletului lactam-tiazolidimic și carbonil — lactamă. Deplasările benzilor, dispariția sau scăderea considerabilă a intensității acestora în spectrele IR ale combinațiilor complexe față de cele ale liganzilor conduc la concluzia implicării acestor grupări în complexare, ca atomi donori funcționînd azotul grupării amidă și oxigenul grupării carbonil — lactamice.

Pe baza datelor spectrale-electronice și IR — de conductivitate molară s-a propus următoarea formulare pentru combinațiile complexe ale fierului cu penicilinele amintite anterior :







2. TESTAREA ACTIVITĂȚII ANTIMICROBIENE A COMPLECȘILOR

Activitatea antimicrobiană a complecșilor s-a determinat prin metoda difuzimetrică, microorganismul folosit pentru testare fiind *Bacillus subtilis* 6 633. În tabelul I sînt prezentate rezultatele obținute.

CONCLUZII

Din analiza rezultatelor astfel obținute se desprinde constatarea că aceste combinații prezintă o activitate antimicrobiană mult scăzută față de activitatea penicilinelor respective.

Activitatea antimicrobiană determinată *in vitro* pe *Bacillus subtilis* 6 633 este mult mai scăzută față de activitatea penicilinelor respective, și anume este de numai 12,94%, 14,04%, 13,30% și 1,84%, pentru Fe $(met)_3$, Fe $(clox)_3$, Fe$(ox)_3$ și, respectiv, Fe_2 $(carb.)_3$.

Această scădere a activității antimicrobiene poate fi explicată prin:

a) blocarea de către metal a unor grupări implicate în activitatea antimicrobiană. Relațiile structură chimică-activitatea antimicrobiană

evidențiază ca grupări chimice farmacofore pentru peniciline gruparea amidă și gruparea β-lactamă (1). Rezultatele cercetărilor noastre relevă faptul, de o deosebită importanță, că penicilinele studiate coordonează fierul exact prin grupări implicate în activitatea lor antimicrobiană;

b) excluderea unui posibil mecanism de acțiune al penicilinelor, secundar mecanismului primar cunoscut, de suprimare a formării peretelui celulei bacteriene (2, 3), și anume : interferența în respirația celulei microbiene.

Tabelul 1

Probe de analizat	Diametrul în u. m. al zonelor de inhibiție	Activ. g/mg	Activitate %
Meticillinum natrium	29,62	889	100,00
$Fe(met)_3$ Proba I	21,62	115	12,94
Proba II	25,5	115,05	12,94
Oxacillinum natrium	31,54	784	100,00
$Fe\ (oxacil)_3$ Proba I	22,23	221,38	14,04
Proba II	22,87	221,34	14,04
Cloxacillinum natricum	28,14	834	100,00
$Fe\ (clox)_3$ Proba I	21,13	100,92	13,30
Proba II	21,15	101,07	13,30
Carbenicillinum dinatricum	28,17	812	100,00
$Fe_2(carb)_3$ Proba I	21,73	14,94	1,84
Proba II	21,87	14,80	1,84

Această interferență este posibilă prin complexarea fierului citocromi, cît și din ferioxamine și ferodoxinele microbiene. Se știe că ferodoxinele bacteriene — oxidoreductaze Fe-S cu rol biologic în fosforilarea oxidativă, formarea ATP, fixarea azotului și reacțiile fosforoclasice la bacterii — au un conținut ridicat de fier, pînă la 8 atomi de Fe pentru o unitate polipeptidică.

Atît citromii, cît și ferioxaminele oferă fierul în stare de oxidare (III).

Ori rezultatele obținute evidențiază că penicilinele complexează instantaneu Fe (III). Chelarea Fe (III) se realizează în timp.

De asemenea, ferioxaminele au rol important în fixarea enzimatică a Fe (III) în scheletul porfirinic, la bacterii (4).

Se consideră ca fiind posibile și modificări secundare, produse în metabolismul celulei bacteriene, ca urmare a efectului primar de suprimare a formării peretelui celular (2).

Pe baza rezultatelor cercetărilor, sîntem îndreptățiți să credem că, în cadrul acestor „modificări secundare în metabolismul celulei bacteriene", blocarea respirației celulare prin complexarea fierului enzimatic reprezintă o intervenție certă și de mare însemnătate în mecanismul antibacterian al penicilinelor.

Această ipoteză este susținută și, în același timp, reprezintă o explicație în plus pentru unele date constante privind perioada din viața celulei microbine în care acționează penicilina și care sînt prezentate în continuare.

Se știe că penicilina este mai activă asupra bacteriilor aflate în faza creșterii și multiplicării logaritmice și nu are efect asupra micro-

organismului în faza de repaus. Aceasta se explică prin faptul că penicilina suprimă formarea peretelui celular în faza de multiplicare şi nu are efect asupra pereţilor formaţi.

Determinările efectuate conduc la concluzia că, în faza de multiplicare logaritmică, respiraţia celulară fiind maximă, acţiunea de blocare a acestei respiraţii prin chelarea fierului de către peniciline poate influenţa negativ procesul de multiplicare.

De asemenea, s-a constatat că acţiunea bactericidă a penicilinei este un proces lent, care se extinde de-a lungul a multor ore şi se desfăşoară cu o rată constantă *(in vitro)*. Multiplicarea nu se opreşte.

Acţiunea letală continuă în intervalul dintre doze şi *in vivo* (2).

Considerăm că procesul bactericid lent implică penicilina şi în interferenţe cu metabolismul celular în interiorul celulei microbiene.

BIBLIOGRAFIE

1. SIDOROVA A. V. — Antibiotiki, 1975, 20, 4, 311.
2. GOODMAN L. S., GILMAN A. — The pharmacological basis of therapeutics, New York, 1970, p. 1 210.
3. OPRESCU N., ALOMAN IRIS — Practica farmaceutică, 1978, p. 17.
4. ROMAN L., MÂRZU OCTAVIAN — Implicaţii biomedicale ale combinaţiilor complexe, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, p. 154.

Articol intrat în redacţie la 11.IV.1984

Indicele de clasificare : 615.779.932—031.615.739.13

SUMMARY

Victoria Aldea, Aurelia Cristea, D. Boroş — BIOLOGICAL IMPLICATIONS OF SOME SEMISYNTHETIC PENICILLIN COMPLEXES WITH IRON. NOTE I. ANTIMICROBIAL MECHANISM OF ACTION

Iron complexes with a number of semisynthetic penicillins were obtained and characterized.

The antimicrobial activity of these complexes was much lower than that of the respective penicillins. This was referred to the antimicrobial action of penicillins and the relationship between the chemical structure and antimicrobial activity.

РЕЗЮМЕ

Виктория Алдя, Аурелия Кристя, Д. Борош — БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА ПЕНИЦИЛЛИНОВ ПОЛУСИНТЕЗА С ЖЕЛЕЗОМ. ЗАМЕТКА I. МЕХАНИЗМ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

Получены и охарактеризованы комплексные соединения железа с рядом пенициллинов полусинтеза.

Те же комплексные соединения характеризовались пониженным антимикробным действием в сравнении с действием соответствующих пенициллин.

Были приведены данные о механизме противомикробного действия пенициллинов и об отношениях химическая структура — противомикробное действие.

RECENZIE

MAXIMALDOSEN UND REZEPTPFLICHT VON ARZNEIMITTELN. HEFT 7. (DOZE MAXIME ŞI PRESCRIPŢIA MEDICAMENTELOR, CAIETUL 7), Akademie-Verlag, Berlin, 1981, 112 p.

Caietul 7, cu titlul de mai sus, redactat de L. Kny şi J. Richter, face parte din comentariul la farmacopeea Republicii Democrate Germane. El cuprinde două părţi ; prima se referă la dozele pentru adulţi şi cea de a doua la dozele pentru copii.

Medicamentele sînt orînduite alfabetic, prevăzîndu-se coloane pentru doza unică maximă şi doza pentru 24 de ore, în vederea administrării orale, intramusculară, intravenoasă şi subcutanată a medicamentului. Sînt prevăzute dozele numai pentru indicaţia dată. Pentru o serie de substanţe considerate auxiliare sau de uz extern, nu sînt prevăzute dozele.

În partea a doua a caietului sînt prezentate dozele de medicamente pentru sugari şi copii. Este cuprins de la început un tabel cu ajutorul căruia, pe bază de vîrstă, se poate calcula doza pentru copii, reprezentată procentual din cea pentru adulţi.

Tabelul alfabetic al medicamentului cuprinde coloane pentru vîrsta sugarului sau a copilului (exemplu pînă la 3 luni, 3—12 luni, 1—3 ani, 3—6 ani, 6—10 ani, 10—14 ani şi peste 14 ani) pentru administrarea orală. Sînt menţionate şi cazuri particulare de folosirea unor medicamente (cloramfenicol, prednisolon).

Caietul, în modul în care este întocmit, este util medicilor în prescrierea medicamentelor, ca şi pentru farmaciştii care execută reţete medicale.

I. POPA

Implicații biologice ale complecșilor unor peniciline de semisinteză cu fierul. Nota II. Anemiile feriprive în urma tratamentului cu peniciline

Victoria Aldea, Aurelia Cristea, D. Boroș
Laboratorul de Chimie Anorganică,
Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *S-a cercetat capacitatea de legare a fierului din sînge de către meticilină* in vitro *și* in vivo.

S-a explicat mecanismul de producere a anemiilor feriprive în terapia cu peniciline de semisinteză.

Anemie feriprivă *Tratament*
Peniciline *Complicații*

Plecînd de la faptul că, în urma reacției dintre sărurile de fier și meticilină s-a obținut o substanță bine definită (Nota I), precum și de la aprecierile clinice care semnalează frecvente anemii la administrarea de meticilină, am căutat să găsim o corelație între aceste date.

Ideea de bază a fost să dozăm fierul din sînge, înainte și după tratarea cu meticilină.

Testarea capacității de legare a fierului din sînge de către penicilina *in vitro* și *in vivo*. Principiul de dozare se bazează pe faptul că în ser fierul este fixat pe proteina transferină, această proteină serică rămînînd în soluție după tratarea sîngelui cu tampon fosfat, iar fierul, redus cu ascorbat de sodiu, este apoi tratat cu reactiv specific batofenantrolină — și trecut într-un compus colorat în roșu, care poate fi dozat fotometric.

Spre deosebire de autorii care au dozat fierul din plasmă, noi ne-am propus să dozăm fierul din sîngele total. În felul acesta, am putut urmări efectul produs de meticilină și asupra hematiilor din sînge, deci și interacțiunea fierului din hemoglobină cu meticilina.

Cercetările cuprind două etape.

În prima etapă, am lucrat in vitro cu sînge uman recoltat pe fluorură de sodiu. Fiecare probă a fost împărțită în două părți identice:

— în prima s-a dozat cantitatea de fier din sîngele total ;

— în cea de a doua s-a adăugat meticilină și s-a lăsat 24 de ore în repaus ; s-a cetrifugat compusul format și s-a dozat fierul rămas în soluție.

Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul II.

Pentru o mai bună orientare și stabilire a efectului pe care l-ar avea meticilina asupra fierului din hematii, avînd în vedere marea com-

plexitate a proceselor metabolice care au loc în organismul viu, am recurs la cea de a doua etapă : experimentarea in vivo, pe un lot de 8 șobolani.

Acestora le-am administrat consecutiv, timp de șapte zile, de două ori pe zi, meticilină, ținînd seama de doza 100 mg/kilocorp indicată în terapie.

Înainte de a începe administrarea, le-am recoltat sînge în vederea stabilirii sideremiei.

După tratamentul cu meticilină, șobolanilor li s-a recoltat din nou sînge, urmînd o nouă dozare a fierului total din sînge. Rezultatele obținute au fost consemnate în tabelul III.

Tabelul II

Rezultatele determinărilor in vitro

Proba de analiză	Cantitatea de fier în mg/100 ml							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	Media
Proba netratată	856	963	641	1090	768	784	938	856
Proba tratată	636	621	437	721	417	589	602	574

Tabelul III

Rezultatele determinărilor in vivo

Proba de analizat	Cantitatea de fier în mg/100 ml								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	Media
Sînge de șobolan netratat	906	686	1030	972	792	598	830	875	711
Sînge de șobolan tratat	643	330	610	639	486	374	449	510	505

Rezultatele cercetărilor efectuate asupra capacității de legare a fierului din sînge evidențiază că penicilinele de semisinteză studiate leagă fierul (prin formare de chelați) din sînge, atît in vitro cît și după administrarea in vivo.

Fierul dozat în sînge total după contactul cu meticilina in vitro a reprezentat 65,5% din fierul inițial. După administrarea in vivo la șobolani a meticilinei, în doză de 100 mg/kilocorp, fierul este, respectiv, 70,7%.

Rezultă evident că penicilinele în sînge leagă, în funcție de doză, o parte din fier.

Această cantitate de fier legat in vitro și in vivo reprezintă în medie 1/3 din fierul total (fixat pe transferină și în hemoglobină). Or, se știe că, pentru om, fierul legat de transferină reprezintă 1/10 din cantitatea de fier total din sînge (1). Înseamnă că penicilinele fixează fierul nu numai din plasmă, ci și o parte din fierul inclus în hemoglobină.

În acest mod se pot explica anemiile feriprive semnalate uneori în urma tratamentului cu peniciline.

Rezultatele cercetărilor efectuate de noi (Nota I) evidențiază faptul că penicilinele complexează instantaneu Fe (III) și numai în timp Fe (II). Această observație ne îndreptățește să considerăm că penicilinele

complexează, în primul rînd, Fe (III) din transferină și, numai în timp și în funcție de concentrația în sînge, Fe (II) din hemoglobină.

Se poate vorbi despre o competiție între moleculele de penicilină și macromoleculele de hemoglobină pentru fier.

Apare deci ideea că afinitatea de a forma chelați, a penicilinei este mai mare decît a nucleului porfirinic.

Acest lucru este posibil, dacă ținem seama de faptul că penicilinele leagă fierul cu două legături covalente (Nota I). Or, la hemoglobină, măsurătorile magnetice au pus în evidență o legătură ionică între atomul de fier sub forma Fe^{2+} și dianionul aromatic porfirinic format prin îndepărtarea celor doi atomi de hidrogen sub formă de H^+ și aparținînd inelelor pirolice B și D (2).

De asemenea, se știe că hemul este ușor detașabil din hemoglobină sub acțiunea acizilor.

Se cunoaște faptul că nivelurile plasmatice de penicilină active sînt de 2—5 ori mai mari decît concentrațiile bactericide in vitro. Fenomenul este explicat ca probabilă consecință a legării penicilinei de către proteinele plasmatice într-o proporție de 60% (2). Credem că putem adăuga și blocarea unei cantități din penicilina administrată, prin formarea unui complex cu fierul din sînge.

Din analiza rezultatelor obținute s-ar putea desprinde și unele date utile pentru practica terapeutică cu peniciline, și anume :

— administrarea acestor peniciline în perioada după amiază-noapte, cînd se știe că în ceea ce privește concentrația fierului plasmatic acesta scade prin migrare în sistemul reticuloendotelial ; excluderea administrării de dimineață, cînd concentrația fierului din sînge este maximă (1) ;

— în cazul tratamentelor îndelungate, un indiciu suplimentar pentru posologie, pe parcursul tratamentului, ar putea fi dozarea fierului din sînge și scăderea dozelor la apariția anemiei, considerînd că în acest caz cantitatea de antibiotic depășește concentrația sanguină strict activă, conducînd la apariția anemiei ;

— contraindicarea administrării asociate, pe cale orală, cu medicamente care conțin fier, sau alimente bogate în fier, fapt ce ar împiedica absorbția digestivă integrală a penicilinelor, prin eliminarea lor digestivă sub formă de complecși greu solubili.

BIBLIOGRAFIE

1. HEILMEYER L. — Fiziopatologie specială, Ed. Medicală, București, 1968, p. 59.
2. DUMITRU I. F. — Biochimie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1980, p. 150

Articol intrat în redacție la 11.IV.1984
Indicele de clasificare : 616.155.194.8—02:615.779.932

SUMMARY

Aurelia Cristea, Victoria Aldea, D. Boros — BIOLOGICAL IMPLICATIONS OF SOME SEMISYNTHETIC PENICILLIN COMPLEXES WITH IRON. NOTE II. IRON DEFICIENCY ANEMIA FOLLOWING THE TREATMENT WITH PENICILLIN

The *in vivo* and *in vitro* binding capacity of meticillin to iron in the blood was studied, explaining the mechanism of production of iron deficiency anemia after treatment with semisynthetic penicillins.

RECENZIE

INDEX PLANTARUM MEDICINALIUM TOTIUS MUNDI EORUMQUE SYNONYMORUM

Giuseppe Penso

O.E.M.F., Milano, 1983

Adunarea generală O.M.S., din 1978, a adoptat o rezoluție prin care s-a hotărît elaborarea de către O.M.S. a unui inventar al plantelor medicinale utilizate în diferite țări.

Autorul, care în acea vreme era directorul Centrului O.M.S. din Geneva pentru studiul plantelor medicinale, a primit această sarcină. În acest scop, el a întreprins cercetări sistematice pentru a depista plantele medicinale folosite în prezent în lume.

Inventarul s-a stabilit, pe baza listelor de plante medicinale publicate, fie în documentele oficiale naționale (farmacopei, formulare, legi etc.), fie în lucrările de cercetare cu privire la întrebuințarea plantelor medicinale în diferite țări din lume.

S-a cercetat literatura de specialitate din 91 de țări, care sînt enumerate în lucrare, ca și documentele oficiale folosite. S-au înregistrat astfel 21 000 de nume de plante medicinale, inclusiv sinonimele. Numele de bază pentru fiecare specie corespunde cu numele cel mai des folosit în literatură. Pentru fiecare plantă se dau : numele genului, speciei, sinonimele, numele autorului, numele familiei și numele țărilor în care este folosită planta. Sinonimele sînt trecute în ordine alfabetică. Pentru fiecare plantă citată se menționează numele codificat al țării unde ea este folosită, urmat de un număr care corespunde, pentru fiecare țară, indicațiilor bibliografice respective.

De asemenea, s-a întocmit o listă cu numele și codurile celor 91 de țări și o listă cuprinzînd codificarea documentelor oficiale studiate din fiecare țară.

Cartea prezintă un interes deosebit pentru cei care lucrează în domeniul plantelor medicinale.

Dr. farm. Oc. *Contz*
Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice, București

Contribuții la studiul radioactivității naturale și experimentale a unor plante medicinale

V. Lambrino*, Gh. Dumitru**, A. Laza***, Th. Rădulescu****

REZUMAT *În urma stabilirii conținutului procentual în principii active al plantelor* Angelica archangelica, Carum carvi, Gentiana lutea, Papaver somniferum, Rheum palmatum *din regiunea Măgurele, Brașov, și a plantelor* Coriandrum sativum, Datura inoxia *și* Solanum laciniatum, *de la Moara Domnească, București, autorii au urmărit radioactivitatea naturală a acestor plante.*

În continuarea cercetărilor, autorii au iradiat semințele a trei specii — Gypsophila paniculata, Saponaria officinalis *și* Plantago lanceolata *— și au studiat, în comparație cu martorii, influența acestei iradieri asupra dezvoltării plantelor.*

Rezultatele au scos în evidență radioactivitatea crescută a plantelor obținute din semințele în prealabil a căror valoare se încadrează în limitele admisibile, aceste specii putînd fi folosite în scopuri medicinale.

Plante medicinale
Radioactivitate naturală

Radioactivitatea plantelor medicinale prezintă un caracter nociv atunci cînd ea depășește o anumită limită, aspect pe care literatura de specialitate îl semnalează.

În urma numeroaselor cercetări, se cunoaște astăzi că radioactivitatea vegetației a crescut simțitor în ultimele decenii din perioada postbelică (4, 5, 6, 7).

Și la noi au fost efectuate astfel de studii, în special asupra cerealelor, plantelor, fructelor, legumelor (1, 2, 3, 9, 10).

În ceea ce privește radioactivitatea plantelor medicinale, literatura de specialitate este săracă. Pentru aceste considerente, atenția noastră s-a îndreptat asupra lor.

După un studiu efectuat asupra plantei *Atropa belladonna* (8) și în urma rezultatelor obținute, cercetările noastre s-au extins asupra unei serii de plante medicinale din regiunile Măgurele-Brașov și Moara Domnească-București.

* Facultatea de Farmacie, I.M.F. — București
** Institutul Agronomic, București
*** Institutul de Cercetări, Fundulea
**** Inspectoratul Sanitar de Stat al Municipiului București

Astfel, au fost studiate plantele : *Angelica archangelica* (radix) ; *Carum carvi fructus* și *Rheum almatum* (rhizoma), toate de la Măgurele — Brașov și plantele *Coriandrum sativum* (fructus); *Datura inoxia* (herba) și *Solanum laciniatum* (herba) de la Moara Domnească-București.

Acestor plante medicinale li s-a stabilit, în prealabil, conținutul în principii active.

Din tabelul I se constată că procentele de principii active, în majoritatea lor, se încadrează în limitele prescrise de Farmacopeea Română, ed. a VIII-a.

În vederea stabilirii radioactivității naturale gama și beta, s-au efectuat determinări privind cenușa acestor plante (în procente), valorile obținute putînd fi urmărite, de asemenea, în tabelul I.

Tabelul I

Conținutul în principii active ale plantelor medicinale studiate

Denumirea plantei	Partea cercetată	Principiile active	Cenușa (%)	Originea plantei
Angelia archangelica	radix	1% ulei volatil	5,54	Măgurele — Brașov
Carum cervi	fructus	5% ulei volatil	6,00	idem
Gentiana lutea	radix	1,5% gentiopicrină + amarogentină	9,97	idem
Papaver somniferum	capita	0,55% alcaloizi morfină	7,71	idem
Rheum palmatum	rhizoma	2,5% oximetil antrachinonă	7,68	idem
Coriandrum sativum	fructus	6,5% ulei volatil	5,44	Moara Domnească — București
Datura inoxia	herba	0,25% total alcaloizi	15,08	idem
Solanum laciniatum	folia	2,5% glicoalcaloizi	15,67	idem

La această cenușă s-a stabilit activitatea gama, cît și beta care a fost exprimată în Ci/g cenușă.

Determinarea radioactivității s-a efectuat cu un numărător de particule V.A.Z. tip D-23, prevăzut cu sondă de scintilație cu cristal de NaI activată cu Tl, pentru radiațiile gama, și cu contor Geiger-Müller cu fereastra de mică g/cm^2, pentru radiațiile beta.

Etalonarea pentru gama s-a făcut cu ^{137}Cs, iar pentru beta, cu ^{90}Sr.

Urmărind rezultatele din tabelul II, se constată că plantele prezintă predilecție pentru diferiți radioizotopi.

Analizînd reținerea izotopilor gama activi, reiese că atît *Angelica archangelica*, cît și *Carum carvi* prezintă valori aproape egale: $0{,}558.10^{-11}$Ci/g

Tabelul II

Radioactivitatea unor plante medicinale

Nr. crt.	Denumirea plantei	Radioactivitatea (^{90}Sr)	Ci/g cenușă (^{137}Cs)	Total Ci/g	Originea plantei
1	*Angelica archangelica*	$2,47 \cdot 10^{-10}$	$5,58 \cdot 10^{-12}$	$25,3 \cdot 10^{-11}$	Măgurele — Brașov
2	*Carum carvi*	$3,93 \cdot 10^{-10}$	$5,71 \cdot 10^{-12}$	$39,9 \cdot 10^{-11}$	Idem
3	*Gentiana lutea*	$2,33 \cdot 10^{-10}$	$2,08 \cdot 10^{-12}$	$23,5 \cdot 10^{-11}$	Idem
4	*Papaver somniferum*	$1,02 \cdot 10^{-10}$	$1,84 \cdot 10^{-12}$	$10,4 \cdot 10^{-11}$	Idem
5	*Rheum palmatum*	$2,61 \cdot 10^{-10}$	$1,66 \cdot 10^{-12}$	$26,3 \cdot 10^{-11}$	Idem
6	*Coriadrum sativum*	$3,12 \cdot 10^{-10}$	$1,88 \cdot 10^{-12}$	$31,4 \cdot 10^{-11}$	Moara Domnească — București
7	*Datura inaxia*	$3,86 \cdot 10^{-10}$	$1,55 \cdot 10^{-12}$	$38,8 \cdot 10^{-11}$	Idem
8	*Solanum laciniatum*	$3,52 \cdot 10^{-10}$	$2,31 \cdot 10^{-12}$	$35,4 \cdot 10^{-11}$	Idem

pentru *Angelica archangelica* și $0{,}571.10^{-11}$ Ci/g pentru *Carum cervi*, care sînt superioare celor determinate la restul plantelor a căror radioactivități sînt cuprinse între $0{,}155.10^{-11}$ Ci/g pentru *Datura* și $0{,}231.10^{-11}$ Ci/g pentru *Solanum*.

În ceea ce privește izotopii beta-activi, se constată că planta *Carum carvi* prezintă valoarea maximă de $39{,}3.10^{-11}$ Ci/g, fiind urmată de *Datura* cu $38{,}6.10^{-11}$ Ci/g, de *Solanum* cu $35{,}2.10^{-11}$ Ci/g, după care urmează, în ordine, *Coriandrum*, *Rheum palmatum*, *Angelica* și *Atropa*.

Din valorile comparative rezultă că toate plantele, fără excepție, prezintă o predilecție mai mare pentru izotopii beta-activi, decît pentru izotopii cu radioactivitate gama.

Trebuie semnalat că la plante diferite, chiar din aceeași regiune, radioactivitatea lor diferă și totodată se remarcă faptul că radioactivitatea aceleiași plante diferă și după locul de cultură.

De exemplu, *Atropa belladonna* din trei regiuni diferite prezintă radioactivitate variată. Astfel, radioactivitatea plantelor din regiunea Brașovului, regiune de munte, este dublă față de radioactivitatea aceleiași plante recoltate din regiunea București (regiune de șes).

RADIOACTIVITATEA NATURALĂ A PLANTELOR ALE CĂROR SEMINȚE AU FOST IRADIATE

În scopul aprecierii radioactivității remanente în plante a căror sămînță a fost iradiată în urma unor accidente nucleare, s-a efectuat o experimentare prin care s-a determinat radioactivitatea naturală a unor plante medicinale provenite din semințe iradiate cu radiații ionizante (raze gama și neutroni).

Iradierea semințelor s-a făcut în stare uscată, cu neutroni termici, la un flux de 3.10^7 n/cm^2 s, iar raze gama la sursă de ^{60}Co cu o doză de 226 r/s.

S-au iradiat semințe de *Gypsophila paniculata*, *Saponaria officinalis* și *Plantago lanceolata* cu neutroni termici și raze gama în doze de 1 000, 5 000 și 10 000 razi.

La fenofaza înflorit, s-a determinat radioactivitatea naturală beta și gama a plantelor cultivate din semințe iradiate, rezultatele fiind menționate în tabelul III.

Se constată că plantele provenite din semințe iradiate prezintă în general valori ale radioactivității, atît beta, cît și gama, mai ridicate decît probele martor, diferențiate pe părți ale plantei și în funcție de felul speciei.

Comparînd radioactivitatea naturală a plantelor medicinale analizate, crescute din semințe iradiate sau neiradiate, cu prevederile limită pentru radioactivitatea alimentelor (care este de 10^{-11} Ci/l pentru emițători beta), se poate aprecia că probele analizate prezintă o radioactivitate fără grad de periculozitate pentru populație.

BIBLIOGRAFIE

1. DUMITRU GH., FURNICĂ GH., CHIOTAN C., LAMBRINO VL., RIȘAVI I. — Lucrări Științifice, Institutul Agronomic, Seria C.IX, 1966, p. 969—974.
2. FEȚEANU, BĂDITOIU — *Rev. Sanit. Milit.*, 1964, 3, 423.
3. FURNICĂ GH., RACOVEANU I. — *Igiena (Buc.)*, 1963, *XII*, 2, 129.
4. GODEK I. — *Agrochimica*, 1971, 15.

Tabelul III

Radioactivitatea naturală a unor plante ale căror seminţe au fost iradiate

Denumirea plantei	Partea cercetată	Radioactivitatea naturală în Ci/g cenuşă													
		Neutroni termici (razi)								raze gama (razi)					
		Martor		1 000		5 000		10 000		1 000		5 000		10 000	
Gypsophila	tulpină	269	3,1	277	3,4	425	4,6	450	4,3	345	4,3	329	4,2	336	4,6
paniculata	frunze	252	4,7	260	5,2	404	4,5	205	3,6	258	2,8	284	4,8	245	5,1
	flori	250	0,6	274	0,8	365	1,8	291	1,3	250	0,7	263	1,2	357	1,1
Saponaria	tulpină	337	3,4	587	1,8	573	2,1	—	—	307	1,6	385	5,6	487	5,9
officinalis	frunze	407	2,0	608	4,5	610	5,0	—	—	248	7,9	324	7,4	368	7,6
	flori	153	15,3	743	25,9	680	16,8	—	—	398	35,2	350	14,1	374	13,4
Plantago	tulpină	368	3,1	579	4,6	561	3,6	534	4,3	402	3,7	457	3,1	—	—
lanceolata	frunze	381	1,4	399	3,0	415	2,1	431	2,4	318	1,8	417	2,2	—	—
	flori	403	2,3	471	3,4	469	2,4	398	2,8	367	1,6	384	1,8	—	—

5. HUMPREY H. I. — Precipitaţiile radioactive, Ed. Politică, Bucureşti, 1961, p. 123.
6. KIMI HONDA — Explosions nucléaires et retombées radioactives, Paris, 1959, p. 225.
7. KOUZINE A. — Les dangers des explosions nucléaires, Moscova, 1960.
8. LAMBRINO VL., DUMITRU GH. — Lucrare de plan, 1971.
9. MARCOCI N., RĂDULESCU TH., ANDREESCU GH. — Comunicare la Simpozionul „Igiena radiaţiilor", Bucureşti, 1970.
10. RĂDULESCU TH., ANDREESCU GH., MARCOCI N. — Comunicare la Simpozionul „Igiena radiaţiilor", Cluj, 1971.

Articol intrat în redacţie la 25.IV.1984

Indicele de clasificare : 615.32:539.16

SUMMARY

V. Lambrino, Gh. Dumitru, A. Laza, Th. Rădulescu — CONTRIBUTION TO THE STUDY OF NATURAL AND EXPERIMENTAL RADIOACTIVITY OF SOME MEDICINAL PLANTS

After establishing the proportion of active principles in *Angelica archangelica, Carum carvi, Gentiana lutea, Papaver somniferum* and *Rheum palmatum* from Măgurele, the Braşov district, and in *Coriandrum sativum, Datura inoxia* and *Solanum laciniatum* from Moara Domnească, Bucharest, the authors determined the natural radioactivity of these plants.

Furthermore, the seeds of three species — *Gypsophila paniculata, Saponaria officinalis* and *Plantago lanceolata* — were irradiated and the influence of this irradiation on the growth of the plants was studied comparatively with controls.

The results revealed the increased radioactivity of the plants from the previously irradiated seeds ; being within admissible limits these species may be used for medical purposes.

РЕЗЮМЕ

В. Ламбрино, Г. Думитру, А. Лаза, Т. Рэдулеску — ВКЛАД В ИЗУЧЕНИЕ ПРИРОДНОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАДИОАКТИВНОСТИ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Вследствие установления процентного содержания активных принципов растений *Angelica archangelica, Carum carvi, Gentiana lutea, Papaver somniferum, Rheum palmatum* в районе Мэгуреле, Брашов, и растений *Coriandrum salivum, Datura inoxia, Solanum laciniatum* в Моара Домняскэ, Бухаресте, авторы стали наблюдать за естественной радиоактивностью данных растений.

В продолжение исследований авторы подвергли облучению семена трех видов — *Gypsophila paniculata, saponaria officinalis, Plantago lanceolata* — и изучили, в сравнении с контрольными вариантами, влияние облучения на развитие растений.

Результаты выявили возросшую радиоактивность растений, полученных из облученных семян, однако в допускаемых пределах, и установили, что данные виды можно использовать в медицинских целях.

SUMARUL
PE PROBLEME LA REVISTA FARMACIA PE ANUL 1984

Tehnica farmaceutică

Pag.

1. Iuliana Popovici, Eliza Gafiţeanu, Eugenia Ştefănescu, V. Dorneanu, Iulia Vasiliu — *Cercetări privind penetraţia percutanală a dispersiei solide de cloramfenicol-polivinilpirolidona* 13
2. Eliza Gafiţeanu, Iuliana Popovici, Eugenia Ştefănescu, V. Dorneanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, P. Gherasim — *Cercetări privind disponibilitatea cloramfenicolului din soluţia oftalmică de cloramfenicol-polivinilpirolidona* 21
3. S. E. Leucuţa, R. D. Pop, A. Grosu, C. Georgescu, F. Gitlan — *Disponibilitatea in vitro a oxazepamului şi cloraiazepoxiadului din comprimate* . 27
4. S. E. Leucuţa, C. Polinicencu, R. D. Pop — *Influenţa unor factori tehnologici asupra stabilităţii acidului acetilsalicilic în comprimate tamponate* 35
5. Eliza Gafiţanu Iuliana Popovici, Ioana Matei, V. Dorneanu — *Cercetări asupra stabilităţii sulfatului de atropina în prezenţa gelului de hidroxid de aluminiu* 83
6. Iuliana Popovici, V. Dorneanu, Maria Stan — *Noi metode de determinare cantitativa a 1,4-benzodiazepinelor folosind heteropoliacizi. I. Dozarea acido-bazică indirecta a napotonului, diazepamului şi nitrozepadului cu acid silicowolframic* 103
7. Aneta Verbuţă, Mariana Vasilescu, Mariana Voicu C. Hurduc, Iuliana Giurgea — *Inlocuirea tensidelor din import cu un emulgator gliceridic indigen în unguentul „Buclosamid"*. 167
8. Aneta Verbuţă, Iuliana Giurgea, Mariana Voiten — *Înlocuirea tensidelor de import cu un emulgator gliceridic indigen în unguentul „Tumizon"* 163
9. Aneta Verbuţă, Mariana Voicu, Iuliana Giurgea — *Înlocuirea tensidului din import cu un emulgator semisintetic indigen în unguentul „Cutaden"* 57

Botanică

1. B. Olah, D. Borcaş, A. Radu — *Acţiunea diuretică a unor extracte de Tumazia nostellata KNAF* 57
2. D. Petcu, E. Bardaş, Ecaterina Andronescu, Silvia Barbu — *Acţiunea diuretică a Tabrohilului* 87
3. I. Ciulei, Viorica Istudor, Denisa Mihele, Iuliana Joja, Elena Apostol — *Contribuţii la studiul farmacognostic al seminţelor de Citrullus vulgaris Schrad şi Dalichos Ciflorus L, cu remedii antilitiazice şi surse de urează* 129
4. Engletina Pelegrino, O. Cantz — *O nouă metodă de dozare a polifenolilor cofeil chimici din frunzele de Ajnaro scolymus L (anghinare)* . 155
5. Viorica Istudor, Irina Predescu, Elena Pop, Florina Bădoi, Soultana Siallvana — *Contribuţii la studiul derivatelor polifenolici şi saponozidelor din Cuscuta compestris Juncky var. Typico F. vironiana luria* . . 173
6. Viorica Hodişan, M. Tămaş — *Studiul farmacobotanic comparativ al speciilor Echinacea angustifolia Moench şi E. purpuraa (L) Moench. Nota II. Morfologie şi anatomie* 203

Ştiinţe biologice

1. I. Popa — *Cannabis : trecut, prezent şi viitor* 1
2. T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Angela Toropa — *Contribuţii la determinarea, spectrofotometrică a taliului* 73
3. T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Carmen Ciută — *Contribuţii la determinarea spectrofotometrică a nitrobenzenului* 79
4. Mirela Făgărăşan, V. Galea, S. Toader — *Studiul toxicităţii cronice a trifluoperazinei* 183
5. Letiţia Popa, Lidia Popa, Maria Silaghi — *Efecte toxice, hepatice ale unor solvenţi organici halogenaţi* 193
6. Mirela Făgărăşan, Em. Făgărăşan, V. Galea, I. Opreanu — *Contribuţii la studiul metabolizării trifluoperazinei la şoarece* 233
7. Matilda Rosetti-Colţoiu, Niculina Mitrea, Dorina Fogaş, Georgiana Patzaichin — *Cercetări privind acţiunea unor substanţe biologice active asupra anumitor parametri biochimici implicaţi în efort* 65

Chimie

1. Silvia Barbu, Michaela Pitea, V. Zaharia — *Reacția ionilor metalici cu berberina. II. Studiul comportării berberinei față de tiocianații metalici* 115
2. L. Albert, Floarea Ispas, Ilona Antal — *Sinteza și studiul spectral al unor noi derivați din clasa as-triazinelor condensați cu nucleu chimiolinic* 43
3. Al. Missir, V. Zotta, Jeana Soare, Ileana Chiriță — *Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici, Floreide ale acidului 2,6-dimetaxibenzoic, Nota IX.* 53
4. Ligia Singurel, Elena Surdeanu — *Spectrele de absorbție în U. V. de paraaminosalicilatului de tetraciclină (T. C. — P.A.S.) Influența mediului de dizolvare și a pH-ului asupra conservării preparatului* . 61
5. V. Dorneanu, Maria Stan, Maria Miftode, Iuliana Popovici — *Noi metode de determinare cantitativă a 1,4-benzodiazepinelor folosind heteropoliacizi. II. Determinarea turbidimetrică și titrimetrică a napotonului cu acidul fosfomolibdenic* 93
6. C. Sîrbu, C. Mărunțoiu, C. Liteanu — *O nouă metodă de separare și detecție prin cromatografie în strat subțire a catecolaminelor* . . . 97
7. Gh. Zuchi, L. Goran — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosforici. VI. Studiul spectral în ultraviolet și vizibil al unor derivați azoici ai -(N-izobutilamina)-o-hidroxibenzil-fosfanatului de etil* 109
8. Silvia Barbu, Michaela Pitea. V. Zaharia — *Reacția ionilor metalici cu berberina. II. Studiul berberinei față de tiocianații metalici* . . . 115
9. D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — *Sinteza unor azometine, orto-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1,3,4-tiodiazoli* . . 137
10. Rodica Vîlcu, Viorica Dogaru — *Polimorfismul și activitatea unor medicamente din date de analiză termică* 147
11. Crina-Maria Popa, Gh. Morait — *Studiul fizico-chimic la reacțiilor de precipitare a dipiridamolului cu heteropoliacizi* 217
12. C. Gheorghiu, V. Nacea, A. Caraghiorghiopol — *Studiul RES al unor compuși ai cuprului* 229
13. Victoria Aldea, Aurelia Cristea, D. Boroș — *Implicații biologice ale complecșilor unor peniciline de semisinteză cu fierul* 239
14. V. Lambrino, Gh. Dumitru, A. Laza, Fh. Rădulescu — *Contribuții la studiul radioactivității naturale și experimentale a unor plante medicinale* 247

INDEXUL ALFABETIC AL REVISTEI FARMACIA PE ANUL 1984

Albert L. 43
Aldea Victoria 239, 245
Andronescu Ecaterina 87
Antal Ilona 43
Antonescu Vasilica 73, 79
Apostol Elena 129
Barbu Silvia 87, 115
Barcaș D. 57
Bălălău D. 73, 79
Bădoi Florina 173
Bordaș E. 87
Boroș D. 239, 245
Barbu Mirela 121
Caraghiorghiopol A. 229
Chiriță Ileana 53
Ciută Carmen 79
Ciulei I. 129
Contz O. 155
Cristea Aurelia 239, 245
Cilianu Șt. 121
Dimitriu Maria-Agnes 137
Dogaru Viorica 147
Dorneanu V. 13, 83, 93, 103
Dumitru Gh. 249
Dobrescu D. 121
Făgărășan Mirela 183, 233
Făgărășan M. 233
Fogoș Dorina 65
Galea V. 183, 233
Gafițescu Eliza 13, 83
Georgescu C. 27
Gherasim P. 13
Gheorghiu C. 229
Giurgea Iuliana 163, 167, 211
Giltan F. 27
Goran B. 109
Grosu A. 27
Hodișan Viorica 203
Hurduc C. 167
Ispas Floarea 43
Istudor Viorica 129, 173
Joja Iuliana 129
Laza A. 249
Lambrino V. 249
Leucuța S. E. 27, 35
Liteanu C. 97
Marait Gh. 217
Matei Ioana, 83
Mărunțoiu C. 97
Miftode Maria 93
Mihele Denisa 129
Missir Al. 53
Mitrea Niculina 65
Murgu Lucia 121
Nacea V. 187, 229
Olah B. 57
Opreanu I. 233
Oțeleanu D. 137
Patzaichin Georgiana 65
Pelegrine Engletina 155
Petcu P. 87
Pitea Michaela 115
Popa Lidia 193
Popa Elena 173
Pop R. D. 27, 35
Popa Crina Maria 217
Popa I. 1
Popa Letiția 193
Polinicencu C. 35
Popovici Iulia 13, 83, 93, 103
Predescu Irina 173
Radu A. 57
Rădulescu F. 249
Rossetti-Colțoiu Matilda 65
Sialvara Soultana 173
Silaghi Maria 193
Singurel Ligia 61
Sîrbu C. 97
Soare Jeana 53
Stan Maria 93, 103
Stan T. 73, 79
Surdeanu Elena 61
Stoicescu V. 121
Ștefănescu Eugenia 13
Taropa Angela 73
Tămaș M. 203
Toader S. 183
Vasiliu Iulia 13
Vasilescu Mariana 13, 167
Verbuță Aneta 163, 167, 211
Vîlcu Rodica 147
Voiten Mariana, 163, 167, 211
Zaharia V. 115
Zotta V. 53
Zuchi Gh. 109, 137

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

Летиция Попа, Лидия Попа, Мария Силаги — *Печеночный токсический эффект ряда галоидированных органических растворителей* 193

Виорика Ходишан, М. Тэмаш — *Фармакоботаническое сравнительное изучение видов Echinacea augustifolia Moench* и *E. purpurea* (L.) *Moench Заметка II. Морфология и анатомия* 203

Анета Вербуцэ, Марияна Войту, Юлиана Джурджа — *Замена импортного тензида румынским полусинтетическим эмульгатором в мази „Кутадон"* . 211

Крина-Мария Попа, Г. Мораит — *Физико-химическое изучение реакции осаждения дипиридамола с гетерополикислотами* 217

К. Георгиу, Вероника Нача, А. Карагиоргиопол — *Изучение RES ряда соединений меди* 229

Мирела Фэгэрэшан, Ем. Фэгэрэшан, В. Галя. И. Опряну — *Вклад в изучение метаболизации трифтоперазина у мыши* 233

Виктория Алдя, Аурелия Кристя, Д. Борош — *Биологические последствия комплексных соединений ряда пенициллинов полусинтева с железом. Заметка 1. Механизм противомикробного действия. Заметка 2. Железодефицитные анемии вследствие лечения пенициллином* 239

Виктория Алдя, Аурелия Кристя, Д. Борош — *Биологические последствия комплексных соединений ряда пенициллинов полусинтева с железом. Заметка. Железодефицитные анемии вследствие лечения пенициллином* . . . 245

В. Ламбрино, Г. Думитру, А. Лаза, Т. Рэдулеску — *Вклад в изучение природной и экспериментальной радиоактивности ряда лекарственных растений* 249

Оглавление журнала по проблемам и авторам

Доклады

Рецензии

1984 DEC 1 1

SUMAR

Pag.

Letiția Popa, Lidia Popa, Maria Silaghi — *Efecte toxice hepatice ale unor solvenți organici halogenați* 193

Viorica Hodișan, M. Tămaș — *Studiul farmacobotanic comparativ al speciilor Echinacea angustifolia Moench și E. purpurea (L) Moench. Nota II. Morfologie și anatomie* 203

Aneta Verbuță, Mariana Voitcu, Iuliana Giurgea — *Înlocuirea tensidului din import cu un emulgator semisintetic indigen în unguentul „Cutaden"* 211

Crina-Maria Popa, Gh. Morait — *Studiul fizico-chimic al reacțiilor de precipitare a dipiridamolului cu heteropoliacizi* 217

C. Gheorghiu, Veronica Nacea, A. Caraghiorghiopol — *Studiul RES al unor compuși ai cuprului* 229

Mirela Făgărășan, Em. Făgărășan, V. Galea, I. Opreanu — *Contribuții la studiul metabolizării trifluoperazinei la șoarece* 233

Victoria Aldea, Aurelia Cristea, D. Boroș — *Implicații biologice ale complecșilor unor peniciline de semisinteză, cu fierul. Nota I. Mecanismul acțiunii antimicrobiene* 239

Victoria Aldea, Aurelia Cristea, D. Boroș — *Implicații biologice ale complecșilor unor peniciline de semisinteză cu fierul. Nota II. Anemiile feriprive în urma tratamentului cu peniciline* 245

V. Lambrino, Gh. Dumitru, A. Laza, Th. Rădulescu — *Contribuții la studiul radioactivității naturale și experimentale a unor plante medicinale* . . 249

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1984

Indexul alfabetic al autorilor

Referate

Recenzii

Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA sectorul Export-import presă P. O. Box 12-201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 2513

41 500

Lei 10